



Local Ablation Therapy

이 영 준

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 영상의학과

내용

1. 고주파열치료(Radiofrequency ablation, RFA)
2. Cryoablation
3. Microwave ablation

고주파열치료(RFA)

1. 치료 배경

1891년 d'Arsonval에 의해서 고주파가 생체를 통과하면서 신경근육의 반응없이 조직의 온도를 상승시킨다는 사실을 알게 되었고 이와 같은 발견은 의학에 전기소작기의 도입을 가져오게 되었다. Bovine knife는 고주파 범위에서 작동되는 교류전류 발생기와 칼처럼 생긴 전극 그리고 넓은 grounding pad로 구성되어 Bovine knife tip에서 많은 열을 발생하고 다른 조직에서는 자유롭게 전류가 통과하도록 하여 knife tip에서 조직을 건조시키고 탄화시킨다. RFA도 이와 같은 원리를 이용하여 고주파발생기의 power를 향상시키고 고주파전극에 노출되는 부위를 더 넓게 하고 RF application을 길게 하면서 조직의 괴사범위를 증가시켜 오늘날 고주파열치료가 가능하게 되었다.

2. 치료 원리

Radiofrequency란 모든 종류의 전자기파를 통칭하는 명칭이지만, 치료용으로 사용하는 주파수는 200~1,200 kHz의 고주파수를 이용하기 때문에 RFA를 고주파열치료로 번역하여 사용하고 있다. 고주파수의 교류전류를 인체에 가하면 세포내의 이온이 음극과 양극으로 1초에 40~50만번 진동하면서 마찰열이 발생되어 이 열에 의해 세포가 괴사되는 것이다. 인체내에 삽입된 전극과 허벅지에 붙인 ground pad의 면적차이에 의해 Bovine knife에서 처럼 인체내의 전극주변에 열이 집중이 된다. 조직이 45도 이상의 열을 받으면 비가역적인 손상을 받기 시작하며 50~55도로 가열되면 비가역적인 손상을 일으키는 시간이 4~6분으로 줄어들고 60~100도로 가열되면 단백질이 즉시 응고되는 응고괴사가 일어난다. 그러나 100도 이상이 되면 조직이 증발하고 탄화된다. 그런데 조직이 증발하면 열전달이 지연되고 탄화가 되면 전류의 흐름을 방해하여 고주파열치료의 효과가 감소하게 되어 기포발생과 탄소화를 막으면서 열이 잘 전달되도록 해야 한다.

3. 치료 장비

고주파열치료장비는 고주파를 발생시키는 generator와 종양에 삽입하는 전극, 그리고 grounding pad로 구성된다. 앞서 언급한 것처럼 100도 이상에서 발생하는 탄소화를 막고 기포발생을 감소시켜 열효율을 높이기 위해 다양한 종류의 전극이 개발되어 사용되고 있다. 현재 국내에서 가장 많이 사용되는 전극은 내부냉각형전극(internally cooled electrode)로 전극내에 냉각수를 순환시켜 전극주변의 과열을 막아 전극주위의 탄소화(charring)와 기포발생을 최소화하여 열효율을 높이는 방식의 전극이다. 확산형전극(multi-tined expandable electrode)은 전극과 조직의 거리를 좁혀서 균등한 열을 넓은 부위에 전달하도록 고안된 것으로 조직의 온도를 전극에서 측정하여 monitoring하거나(RITA), 가열된 조직의 impedance를 측정하여 기포가 발생하여 impedance가 일정한계를 넘으면 멈추는 방식(RTC)의 고주파발생기를 사용한다. 관류전극(perfusion electrode)은 전극의 끝에 작은 구멍을 만들어 등장액 또는 고장액 생리식염수를 표적종양(index tumor)에 주입하면서 식염수가 전기의 전도를 증가시켜 크기를 크게 하려는 전극이다. 과사크기가 클 수 있지만 모양이나 범위가 불규칙하여 범위예측이 어렵다는 단점이 있다. 최근에 국내에서 내부냉각과 관류가 동시에 되는 전극을 개발하여 몇몇 병원에서 사용되고 있고 개인적인 경험에 의하면 관류전극에 비해 과사범위나 모양이 일정하지만 내부냉각형전극에 비해 시술 시 준비가 복잡한 점이 단점이라 할 수 있다. 마지막으로 양극형전극(bipolar)으로 grounding pad없이 두개 또는 3개의 전극을 3.5 cm 이내에 위치시켜 치료하는 전극으로 외국에서는 multiple bipolar electrode로 사용되고 있으나 국내에는 보험수가관련 문제로 아직 도입이 되지 않고 있다.

4. 치료 적응증

고주파열치료의 적응증으로는 대개 수술이나 간이식의 적응증이 되지 않는 경우가 주된 대상이지만 단일 소간암에서 RFA가 수술 못지 않은 성적을 보고 함에 따라 수술이 가능한 환자에서도 일차적으로 시행할 수 있다. 일반적으로 단일종양 5 cm 이하, 다발성 종양의 경우 3개 이하이고 3 cm 이하의 결절이 치료대상이 되지만 2 cm 이하의 종양에서 치료효과가 가장 높고 3 cm 이상의 간암에서는 불완전한 치료나 재발율이 높다. 출혈위험성의 경우 platelet 5만 이하나 PT 50% 이하인 경우에는 시술을 하지 않는 것이 좋고 간내문맥이나 담관내 종양이 침범한 경우에도 적용하지 않는 것이 좋다.

5. 치료 방법

영상유도하 고주파열치료는 planning, targeting, monitoring, controlling, assessment of therapeutic response의 5단계로 이루어진다고 할 수 있다. 영상유도 방식으로는 초음파, CT, fluoroscopy가 사용되며 그 중 초음파가 가장 흔히 사용되는 장비이다. 초음파유도하에 고주파열치료를 할 때 치료전 초음파, 즉 planning US를 시행하여 치료할 index tumor의 수와 크기, 안전한 RF electrode 경로의 유무, 인접된 장기의 열손상 가능성, 종양의 명확성, heat sink effect 등의 가능성등을 평가하여 치료계획을 세우게 된다. Targeting은 electrode를 종양내에 위치시키는 단계이며 monitoring은 치료시행중, 표적종양이 치료영역에 잘 포함되는지, 주변 정상 구조물이 영향을 받는지, electrode가 잘 고정되어 있는지를 감시하는 단계이다. Controlling은 치료효과를 조절하기 위해 시술 중 사용되는 기법으로 시술 중 electrode의 위치를 조정하는 것이다. Assessment of therapeutic response는 치료완료 후 영상으로 치료효과를 판정하는 것으로 주로 CT나 MR을 이용하여 판정을 한다.

6. 치료 효과 판정

대부분의 병원에서 치료 직후, 또는 치료 다음 날 오전에 조영증강 CT로 남아 있는 종양이 있는지를 확인하고 1달 후 추적 CT로 치료효과를 판정한다. Ablative margin이라 부르는 치료 경계는 이상적으로는 종양경계

에서 0.5~1 cm을 유지해야 하지만 최근 한 연구에서는 3 mm 이상만 되어도 local tumor progression은 없었다고 보고 하고 있다. 치료 직후의 조영증강 CT에는 양성 병변주위 조영증강(benign periablation enhancement)이라고 하는 1~2 mm로 얇고 균일한 조영증강이 응고괴사주위에 생기는데 불완전 국소치료(incomplete local treatment)에 해당하는 불규칙 외곽 조영증강(irregular peripheral enhancement)와 구별해야 한다. 양성 병변주위 조영증강은 보통 1달 후 검사에서 대부분 감소하지만 6개월까지도 유지될 수 있어 잔류암과 구별이 어려울 수도 있지만 1달 후 추적 CT에서 뚜렷한 문맥기나 지연기에 저음영으로 보이지 않는 동맥기의 작은 조영증강은 AP shunt와의 구별도 어려워 1~3개월 후 추적 검사로 국소종양진행과 감별을 요한다.

7. 치료 성적

고주파열치료의 성적은 초기에는 수술적 제거나 간이식에 비해 낮았으나 최근의 연구결과들을 보면 5년 생존율이 약 50%를 상회하여 외과적 절제술과 근접한 성적을 보이고 있다. 2007년 최 등은 1, 3, 5년 생존율이 97%, 70%, 58%였으며 무병 생존율은 61%, 27%, 21%였으며 특히 Child A, B군의 5년 생존율이 각각 67%와 34%로 나타나 Child class가 생존율에 영향을 미치는 중요인자라고 보고하였다. 간세포암 이외에 다른 악성종양에서도 RFA가 시행되었는데 그 중 대장암 전이의 경우에 그 성적이 우수하여 5년 생존율이 수술시의 41%에 비하여 RFA는 약 37%로 비슷하고 치료부위에서 재발율은 15%로 보고되고 있다.

8. 합병증

고주파열치료후 생기는 합병증은 합병증이 발생하는 시간에 따라 24시간 이내에 발생하는 합병증을 immediate complication으로, 24시간에서 한달이내에 발생한 합병증을 peri-procedural complication으로, 그 이후에 발생하는 합병증을 delayed complication으로 분류하며 합병증의 정도에 따라 minor complication과 major complication으로 분류한다. Minor complication에는 오심, 구토, 가벼운 복통, 어깨통증, 경미한 발열, 혈압변화등의 post-ablation syndrome으로 빈도는 약30~40%로 보고되며 저절로 소실된다. 입원기간을 늘어나게 하거나 수혈 또는 중재적 시술을 필요로 하는 major complication은 immediate major complication으로 감염에 의한 abscess, bleeding, pneumothorax, skin burn 등이 있고 peri-procedural or delayed major complication으로는 collateral damage라고 하는 인접장기의 손상, 담도손상, 암의 전이 등이 있다. 심각한 합병증은 5% 이하이고 사망률은 0.5% 이하로 보고되고 있다. 합병증을 줄이기 위해서는 적응증에 맞는 환자를 신중히 시술해야 하며 인접장기의 손상을 줄이기 위해 적절히 인공복수를 사용하여야 한다. 또한 큰 혈관을 피하고 직접 종양을 찌르지 않는 최적의 전극삽입경로를 선택해야 하고 전극을 제거할때 충분히 소작하여 삽입경로를 통한 전이나 출혈을 최소화 하여야 한다.

Cryoablation

1. 치료기전

Alternating freeze-thaw cycle을 일으키기 위해 needle like applicator 또는 cryoprobe 내부를 super-cooled gas또는 liquid가 순환을 하는데 연속적인 급속한 결빙과 해빙은 cellular protein의 denaturation, cell membrane rupture, cell dehydration과 ischemic hypoxia를 유발시켜 cell death를 일으킨다.

2. 치료 적응증

다른 ablation modalities들과 유사하지만 large vessels은 결빙에 rupture나 occlusion없이 tolerable하기 때문에 large blood vessels근처의 tumor 치료에 장점이 있다.

3. 치료 방법

현재 cryoprobes들은 argon gas또는 liquid나 gas form의 nitrogen을 사용한다. Argon gas cryoprobes에는 Cryohit (Galil Medical, Yokneam, Israel)와 Cryocare (Endocare, Irvine, CA)가 있고 liquid nitrogen system에는 liquid Cryo System (Spemby Medical, Andover, UK)과 the AccuProbe System (Cryomedical Sciences, Inc, Rockville, MD)이 있다. 수십 년 동안 intraoperative cryoprobe만 available하다가 최근에 percutaneous 사용을 위한 몇 개의 cryoprobes들이 개발되어 percutaneous approach가 증가하고 있다. 하나 또는 여러 개의 cryoprobe를 tumor의 가장 깊은 경계까지 tip을 위치시킨 후 ablation을 시행하여 5cm 이상 직경의 ablation zone을 얻을 수도 있다. RF ablation이나 microwave ablation보다 ablation time이 길어 freeze-thaw cycle에 25분 정도가 소요되고 intermediate and large tumor에는 한 번 이상의 freeze-thaw cycle을 시행한다. 주로 US guidance로 cryoablation을 하는데 ice ball이 형성되면 hyperechoic rim이 형성되며 post. acoustic shadowing이 나타나게 된다. MR imaging guidance도 이용되고 있다.

4. 치료 결과

Hepatic tumor의 cryoablation에 대한 연구들은 대부분 metastasis에 관련된 것들이고 HCC에 관련된 논문은 적다. Zhou 등은 13년간 다양한 liquid nitrogen cryoprobes를 이용하여 232명의 환자 중 78명은 cryoablation만으로 다른 대부분의 환자는 combined therapy로 치료하여 1, 3, 5년 survival rate가 63.9%, 40.3%, 26.9%였다고 보고하였다. Crews 등은 intraoperative cryoablation으로 8명의 환자를 치료하여 18개월 후에 local tumor progression이 전혀 없었다. 최근에 Adam 등이 hepatic tumor의 percutaneous cryoablation과 percutaneous RF ablation의 local tumor progression rate를 비교하였는데 유의한 차이가 없었고 HCC가 metastasis보다도 cryoablation에 더 유용하였다.

5. 합병증

Complication rate는 RF ablation보다 높을 수 있고 cryoablation만의 독특한 complications이 있다.

Liver의 cracking은 심한 출혈을 일으킬 수 있고 post procedural pulmonary, renal and coagulation abnormalities를 일으키는 cryoshock이 다양한 combination과 severity로 나타날 수 있다. Intraoperative cryoablation시에 심각한 hypothermia가 일어날 수 있어 warming device를 예방적으로 사용할 수 있다. Percutaneous technique과 연관된 hypothermia의 빈도는 아직 분명치 않다. Biliary stenosis, enterobiliary fistula, biloma, abscess, septicemia 등이 보고되었고 드물지만 procedure related deaths도 보고되고 있다.

Microwave Ablation

1. 치료 기전

Bipolar antenna needle tip 주위에서 생기는 electromagnetic microwave로 인해 tissue주위 물 분자의 진동이 일어나 열이 발생하여 coagulation necrosis가 발생한다.

2. 치료 적응증

Indication이나 contraindication 등은 RF ablation과 차이점이 없다.

3. 치료 방법

Microwave delivery system에는 두 가지 main types이 임상적으로 사용되고 있다.

하나는 일본과 중국에서 주로 이용되는, microwave generator가 2,450-MHz microwave를 발생시키는 시스템으로(Microtaze, Nippon Shoji, Osaka, Japan; and UMC-1, Institute 207 of the Aerospace Industry Company and PLA General Hospital, Beijing, China) 14 G guiding cannula를 먼저 위치한 후 16 G microwave antenna를 nodule에 넣어 60~300초 동안 60~70-W의 output으로 ablation을 한다. Ablation이 RF ablation에 비해 elliptical shape으로 되어 2 cm 이상의 nodule을 ablation하기 위해서는 2~3 guide needle로 multiple treatment가 필요하지만 ablation time이 RF ablation에 비해 짧아 전체적인 치료시간은 더 짧을 수도 있다.

다른 하나는 FDA-approved device로 미국에서 clinical trial 등에 사용되는 시스템으로(VivaWave; Vivant Medical, Mountain View, CA) 915-MHz microwave를 사용하며 tip에 3.7 cm의 active dipole element로 된 13 G needle-antenna를 nodule에 direct로 넣어 10분 간 40-W output으로 ablation을 한다. 이 시스템에서 새로 고안된 loop-shaped antenna를 이용한 동물실험에서 최소 3.5 cm의 평균 ablation zone을 보였다고 한다.

최근에는 두 시스템 모두에서 cooled shaft system을 사용하여 ablation time을 증가시켜 ablation size를 증가시켜 이전의 non-cooled shaft를 사용할 때 보다 더 크고 더 spherical shape의 ablation을 보여 주어 그 효과가 기대되고 있다.

4. 치료 결과

Clinical study들이 많지는 않지만 RF ablation과 유사한 결과들을 보인다. Dong 등은 259 HCC nodules을 89%의 complete ablation을 보였고 1, 2, 3, 4, 5년의 cumulative survival rate이 92.7%, 81.6%, 72.85%, 66.37%, 56.7%로 보고하였다. Lu 등은 치료한 107 HCC nodules 중 반수 이상이 직경 2 cm 이상이었고 9개월 follow-up에서 1년과 2년 disease-free survival rate이 55%와 41%였으며 전반적인 1, 2, 3년의 survival rates이 96%, 83%, 73%로 보고하였다.

5. 합병증

보고된 complication들은 RF ablation과 비슷하지만 다른 thermal ablation에 비해 빈도가 높아 보인다. Beppu 등은 84명의 환자에서 12%의 complication rate를, Shimada 등은 42명의 환자에서 14.2%의 complication rate를 보고하고 있다. Minor complication으로 local pain, low-grade fever, liver enzyme elevation, pleural effusion, contained subcapsular bleeding, minor skin burn 등이고 major complication으로는 hepatic abscesses, biloma, bleeding, hepatic failure, tumor seeding 등 이었다.