

악성 간종양에서  
경피적 냉동소작술의 임상 결과

연세대학교 대학원  
의 학 과  
이 상 민

악성 간종양에서  
경피적 냉동소작술의 임상 결과

지도교수 원종윤

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 12월

연세대학교 대학원  
의 학 과  
이 상 민

# 이상민의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 원 종 윤 인

심사위원 노 재 경 인

심사위원 김 주 희 인

연세대학교 대학원

2008 년 12 월

## 감사의 글

본 논문이 완성되도록 아낌없는 배려와 충고로 이끌어 주신 원종윤 교수님께 감사 드리며, 본 연구에 각별한 도움으로 조언을 주신 노재경 교수님과 김주희 교수님께도 깊은 감사 드립니다. 아직 부족한 아들을 항상 지도해 주시는 부모님과, 항상 곁에서 격려해주며 힘이 되어주는 처와 딸에게 이 논문을 바칩니다. 이 학위논문을 계기로 더 나은 영상의학과 의사가 되도록 노력하겠습니다.

저자 씀

## <차례>

국문요약 .....	1
I. 서론 .....	3
II. 대상 및 방법 .....	6
III. 결과 .....	13
IV. 고찰 .....	20
V. 결론 .....	25
참고문헌 .....	26
영문요약 .....	30

<그림 차례>

그림 1. SeedNet™ Cryotherapy System	9
그림 2. Iceball formation of 17G cryoneedle in normal saline	10
그림 3. Explain and use 0-10 scale for patient self-assessment	11
그림 4. Solution-effect injury and intracellular ice formation	21

<표 차례>

표 1. Demographics of 16 patients .....	8
표 2. Follow up data of 16 patients .....	14
표 3. Mean size and Hounsfield unit of group A (more than 50% necrosis) and B (less than 50% necrosis) .....	15
표 4. Mean size and treatment response of group C (more than 2cm size) and D (less than 2cm size) .....	17
표 5. Hemoglobin and WBC before and after cryoablation .....	18
표 6. SGOT, SGPT and total bilirubin before and after cryoablation .....	19

## <국문요약>

### 악성 간종양에서 경피적 냉동소작술의 임상 결과

목적: 악성 간종양에 대한 경피적 냉동소작술의 안전성 및 치료 효과와 합병증의 발생여부에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상과 방법: 2005년 12월부터 2007년 11월까지 악성 간종양으로 경피적 냉동소작술을 시행한 16명 환자 (남자 11명, 여자 5명, 평균 나이 58.4세)의 19개 병변을 대상으로 하였다. 진단명은 간세포암 11명, 담관세포암 1명, 전이성 간암 4명이었다. 악성 간종양 환자 중 수술적 절제의 적응증이 되지 않는 환자를 대상으로 종양의 직경이 5cm 이상이거나 개수가 4개 이상인 환자를 제외하였다. 경피적 냉동소작술은 초음파 유도 하에 악성 간종양을 17G 냉동전자침을 사용하여 소작하였으며, 시행 직후 통증척도를 작성하였다. 치료 효과는 시술 전과 시술 후 1, 6개월에 CT를 시행하여 종양의 괴사 정도에 따라 (1) 완전관해 (2) 부분관해 ( $50\% \leq$  괴사  $< 100\%$ ) (3) 안정성병변 ( $0 \leq$  괴사  $< 50\%$ ) (4) 진행성병변 으로 판정하였으며, 시술 전과 후의 혈색소, 백혈구, 간효소수치와 총빌리루빈을 측정하였다.

결과: 시술 1개월, 6개월 추적검사에서 각각 완전관해 12, 10개, 부분관해 4, 2개, 안정성병변 2, 2개, 진행성병변 0, 2개이었다. 추적검사 소실은 1개월 1개, 6개월 3개이었다. 6개월 추적검사 중의 국소재발률은 25%이었으며 평균추적검사 기간은 20.7개월 (6~30개월)이었다. 환자들은 시술 중 비교적 약한 통증만을 호소하였다. 간효소수치는 시술 후 통계학적으로 유의하게 증가하나( $p < 0.01$ ) 1달



후에 정상화되었으며 추적검사기간 중 시술로 인한 합병증의 발생은 없었다.

결론: 악성 간종양의 경피적 냉동소작술은 안전하며 효과적이었다. 특히 비교적 약한 통증을 유발하는 것을 알 수 있었다.

---

핵심되는 말: 악성 간종양, 경피적 냉동소작술, 통증척도

# 악성 간종양에서 경피적 냉동소작술의 임상 결과

<지도교수 원종윤>

연세대학교 대학원 의학과

이 상 민

## I. 서론

악성 간종양에는 간세포암, 담관세포암, 전이성 간암 등이 있으며, 국내 호발암인 간세포암은 진단 당시 진행성 병변인 경우가 대부분이며 예후가 매우 불량하다<sup>1,2</sup>. 악성 간종양의 가장 효과적인 치료 방법은 조기에 발견하여 외과적으로 절제술을 시행하는 것이지만 수술이 가능한 경우가 전체 악성 간종양의 10~20%에 불과하다. 수술이 불가능한 악성 간종양의 치료법으로 항암제 투여 또는 방사선 조사에 의한 잔여 암세포의 제거 등의 방법이 이루어지고 있으며 3cm 이하의 작은 크기의 악성 간종양의 경우는 경피적 치료가 많이 이루어지고 있고, 그 중 에탄올 주입술, 경피적 고주파소작술이 주로 시행되고 있다. 전이성 간암에 있어서도 숫자 및 크기가 제한된 환자에서 치료로 경피적 고주파소작술이 시행되고 있다<sup>3-5</sup>.

경피적 에탄올 주입술은 95%의 에탄올을 사용하여 주입한 부분의 괴사와 섬유화를 일으키며 또한 미세혈관의 혈전증과 조직의 허혈을 일으켜 종양의 크기를 감소시킨다. 일반적으로 약 1~8ml의 에탄올을 종양의 크기에 따라 4~12 차례 주입을 하며, 60~150ml의 에탄올을 한번에 주입하는 방법도 사용이 된다. 그러나 에탄올을 종양 내에 고루 분포시키는데 어려움이 있어 대부분의 경우 반복된 시술이 필요하며, 많은 양의 에탄올을 한번에 주입하는 경우에는 심한 통증을 유발하여 전신 마취 하에서 진행한다<sup>3,5</sup>.

고주파소작술은 경피적으로나 복강경을 통해서 진행할 수 있으며 개복하여 진행할 수도 있다. 고주파소작술의 원리는 고주파를 사용하여 주변 조직에 에너지를 전달하여 조직의 온도를 60℃ 이상으로 올려 조직의 괴사를 유발하는 것이다. 하지만 고열로 인한 주변 장기의 손상이 합병증으로 발생할 수 있고, 큰 혈관주위의 종양은 heat sink effect로 인한 열의 손실로 불완전 소작이 되는 문제점이 있다. 또한 소작이 진행되는 동안에 소작의 진행 정도를 영상의학적으로 관찰할 수 없어 소작부위의 경계를 알 수 없으며, 시술 중 심한 통증을 유발하여 전신 마취 하에서 진행하는 경우도 있다<sup>5</sup>.

냉동소작술은 1850년대에 James Arnott 등에 의해 처음으로 저온을 이용하여 악성 종양의 치료에 사용되었다<sup>6</sup>. 처음에는 냉동식염수액을 크기가 큰 궤양유발성암에 직접 적용하여 크기 및 통증과 출혈이 감소되는 것을 관찰하며 확인하였다. 그 후 1961년에 Cooper and Lee가 설계하고 개발한 트로카 형태의 probe에 액화질소를 통과시켜 목표부위에 적용하는 냉동수술용 시스템이 처음으로 소개되었다<sup>7</sup>.

초기에는 영상진단기기 및 냉동수술 시스템이 발달되지 않아 합병증의 발생이 우려되었으나, 현재는 냉동과정 및 probe의 깊이와 위치를 볼 수 있는 초음파장비의 개발로 소작면의 경계를 정확히 알 수 있고 정확한 온도의 조절이 가능하게 되었다. 또한, 17G의 가는 냉동천자침(cryoneedle)을 사용하게 된 3세대 냉동수술 시스템의 개발로 냉동 수술을 각종 종양에 적용하는데 있어 획기적인 발전을 이루어 왔다<sup>8</sup>.

그 동안 많은 연구 결과가 보고된 폐암의 치료에 있어 냉동소작술은 90% 이상의 동등한 종양괴사를 유발하여 고주파소작술과 동등한 치료효과를 보였으며, 주위 장기의 손상이 거의 없고 환자의 통증도 고주파소작술에 비교하여 현저히 적어 고주파소작술의 대체 치료로서의 가능성이 보고 되었다<sup>9,10</sup>. 그러나 우리나라에 호발하고 있는 원발성 악성 간종양을 비롯한 악성 간종양의 치료에 있어서는 대체 치료로서의 가능성과 임상 효과에 관한 보고는 많지 않으며 통증척도(pain assessment)에 대한 보고는 없는 상태이다<sup>1,2</sup>.

이에 저자들은 악성 간종양의 치료에 있어 냉동소작술의 안전성을 평가하고, 악성 간종양을 냉동소작술로 소작한 후 정기 추적검사로 치료 효과를 평가하는 것을 연구 목적으로 하였다. 또한, 악성 간종양의 크기에 따른 치료 효과를 분석하며, 시술 후 환자를 대상으로 시술 중의 통증척도를 알아보고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

2005년 12월부터 2007년 11월까지 전향적 연구를 시행하였다. 본 연구는 영동세브란스병원 임상시험심사위원회(IRB)에서 연구에 대해 승인받았으며 대상 환자들로부터 임상연구 참여 동의서(informed consent)를 받았다. 냉동소작술은 기간 중에 영동세브란스병원에 내원한 환자 중 CT, MR 등의 영상검사나 조직검사, 임상경과 등으로 악성 간종양의 진단을 받은 환자 중 수술의 적응증이 되지 않는 환자를 대상으로 하였고, 악성 간종양의 직경이 5cm이상인 환자와 악성 간종양의 개수가 4개 이상인 환자를 제외하였다.

2005년 12월부터 2007년 11월까지 2년 동안 총 16명 환자의 19개의 병변을 대상으로 냉동소작술을 시행하였다 (Table 1). 16명의 환자 중, 남자는 11명, 여자는 5명이었고 평균 연령은 58.4세이었다. 병변은 총 19개였고 크기는 11.9~32.3mm이며 평균 크기는 19.8mm, CT값은 68.8HU(Hounsfield unit)이었다. 진단명은 간세포암 11명 (13개), 담관세포암 1명 (1개), 전이성 간암 4명 (5개)이었으며 전이성 간암의 경우 원발병소는 대장암 2명 (3개), 위암, 직장암이 각각 1명 (1개)이었다.

본 연구는 식품의약품안전청(KFDA)에서 승인된 SeedNet Cryoablation System (Fig. 1)의 17G 냉동천자침(Galil Medical, Israel)을 사용하였으며, 생리식염수 내에서의 체외실험을 통해 종양 괴사를 유발할 수 있다고 보고된 온도인  $-20^{\circ}\text{C}$ 의 46 x 24.5 mm 크기의 iceball이 형성됨을 확인하였다 (Fig. 2).

냉동소작술은 초음파 유도 하에 악성 간종양을 목표로 하여 17G 냉동천자침으로 종양을 천자하였다. 그 후 argon gas를 이용한  $-187^{\circ}\text{C}$ 의 냉동과정과 helium gas를 이용한  $67^{\circ}\text{C}$ 의 해동과정을

거쳤다. 냉동소작술은 냉동 20분, 해동 5분, 냉동 20분, 해동 5분을 1회 소작술의 기본으로 하였다. 냉동소작술 시행 후 아래 그림을 이용하여 환자의 통증척도를 조사하였다 (Fig. 3).

Table 1. Demographics of 16 patients.

환자번호	성별	나이	진단명	병변번호	크기(mm)	CT값(HU)
1	M	54	간세포암	1	16.7	52.0
2	M	57	간세포암	2	14.8	52.0
				3	11.9	60.5
				17	20.4	63.9
3	M	67	담관세포암	18	28.0	54.2
4	F	65	대장암	13	26.0	61.8
				4	14.0	58.8
5	F	56	대장암	5	10.8	34.8
6	M	78	위암	14	32.3	42.0
7	M	59	간세포암	16	22.0	104.9
8	F	62	간세포암	12	21.8	78.0
9	M	51	간세포암	19	20.5	85.8
10	M	38	간세포암	6	19.9	90.5
11	M	62	간세포암	7	16.7	90.0
12	M	50	직장암	8	18.4	82.8
13	F	49	간세포암	9	19.8	88.9
14	F	56	간세포암	10	14.0	60.5
15	M	71	간세포암	15	21.4	86.0
16	M	59	간세포암	11	26.0	65.2
Mean					19.8	69.3

Fig. 1. SeedNet™ Cryotherapy System

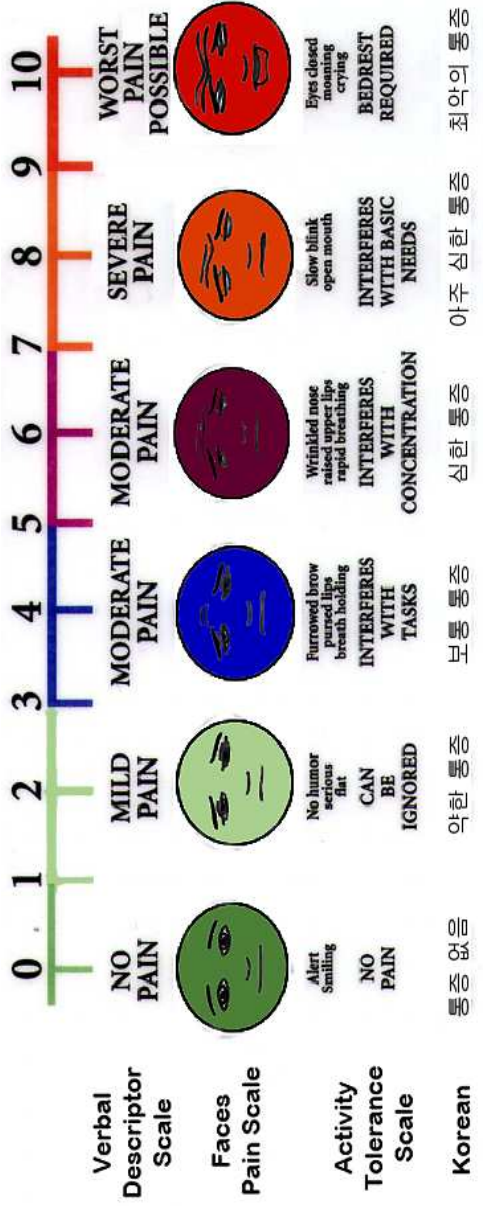




Fig. 2. Iceball formation of 17G cryoneedle in normal saline.



Fig. 3. Explain and use 0-10 scale for patient self-assessment.



냉동소작술 후 추적검사는 냉동소작술 전과 시술 후 1, 6개월에 CT를 촬영하였다. CT는 3cc/kg의 조영제를 정맥을 통하여 주입하여 조영제 주입 전과 주입 후 동맥기, 문맥기, 정맥기의 영상을 각각 얻었다. CT 영상은 소작된 병변의 크기, 조영증강 정도 등을 분석하였다. 병변의 크기와 조영증강 정도는 영상저장전송장치(PACS, Centricity; GE, USA)내에 있는 측정 장치를 이용하여 측정하였다. 크기는 각각의 영상에 있는 소작된 병변의 크기를 측정 후 평균값을 구하였다. CT값(Hounsfield units, 이하 HU)은 각각의 영상에 있는 소작된 병변을 모두 측정한 후 평균값을 구하였다.

치료 효과는 대한간암연구회에서 발간한 간암규약집을 근거로 하여, 시술 전과 시술 후 1, 6개월에 촬영한 CT 영상을 분석하여 종양의 괴사 정도에 따라 (1) 완전관해, (2) 부분관해 ( $50\% \leq \text{괴사} < 100\%$ ), (3) 안정성병변 ( $0 \leq \text{괴사} < 50\%$ ), (4) 진행성병변으로 판정하였다<sup>11</sup>. 시술 전, 1일 후, 1달 후에 혈액검사를 하여 혈색소, 백혈구, 간효소수치(SGOT/SGPT), 총빌리루빈 등을 분산 분석하여 변화를 확인하며, 본 시술과 관련되어 발생한 합병증이나 다른 질환의 유병률, 사망 등을 추적 관찰하여 분석하였다.

### III. 결과

시술은 시행된 19예 모두에서 시술과 관련하여 출혈, 간 부전, 복막전이 등의 합병증은 없었다. 냉동소작술의 시술이 끝난 직후 전체 환자에게서 통증척도를 작성 받았으며 평균 1.7로 약한 통증만을 호소하였다 (Table 2).

15명 환자의 18개의 병변에서 1개월 추적검사가 시행되었으며 평균 크기는 23.5mm, CT값은 49.0HU이었다. 괴사의 정도는 완전관해가 12개, 부분관해가 4개, 안정성병변이 2개이었다. 1개월 추적검사를 시행하지 못한 1명은 6개월 추적검사에서 진행성병변으로 판정되었다.

6개월 추적검사는 14명 환자의 16개의 병변에서 시행되었으며 평균 크기는 19.5mm, CT값은 53.0HU이었다. 괴사의 정도는 완전관해가 10개, 부분관해가 2개, 안정성병변이 2개, 진행성병변이 2개이었다. 6개월 추적검사를 시행하지 못한 3개의 병변의 경우는 다음과 같다. 1) 17번 병변의 경우, 1개월 추적검사에서 추가 병변이 생겨 수술적 절제술을 시행하였고 냉동소작술을 시행했던 병변은 조직병리에서 90%이상의 괴사로 보고 되었다. 2) 18번 병변의 경우, 6개월 추적검사 이전에 pneumonia로 인하여 사망에 이르렀다. 3) 19번 병변의 경우, 1개월 추적검사에서 안정성병변으로 판단되었고 추가 치료로 TACE를 시행하여 현재 재발 없이 추적관찰 중이다.

총 19개의 병변 중 1개월, 6개월 추적검사 결과가 있는 16개의 병변을 괴사 정도를 기준으로 50%이상 괴사(완전관해, 부분관해)와 50%미만 괴사(안정성병변, 진행성병변)으로 구분하였을 때의 평균 크기와 CT값을 계산하였다 (Table 3).

Table 2. Follow up data of 16 patients.

병변 번호	통증	부작용 합병증	1개월 추적검사			6개월 추적검사			경과
			크기	CT값	괴사*	크기	CT값	괴사	
1	1	없음	19.3	6.7	1.0	8.8	5.9	1.0	관해
2	2	없음	17.1	67.1	1.0	7.7	27.6	1.0	전이
3	2	없음	16.7	56.9	1.0	10.1	20.1	1.0	전이
4	2	없음	16.6	60.9	1.0	17.5	37.0	1.0	관해
5	3	없음	18.2	44.9	1.0	6.4	52.5	1.0	관해
6	2	없음	20.8	43.4	1.0	13.5	57.2	1.0	관해
7	3	없음	22.7	93.9	1.0	11.8	99.8	1.0	관해
8	2	없음	22.0	35.7	1.0	11.7	52.8	1.0	관해
9	3	없음	20.6	20.6	1.0	14.0	96.4	1.0	관해
10	1	없음	19.6	54.2	1.0	7.6	61.4	1.0	관해
11	0	없음	33.0	43.3	1.0	25.6	46.7	2.0	관해
12	0	없음	26.9	31.5	2.0	20.7	41.1	2.0	전이
13	2	없음	29.2	62.2	2.0	40.8	43.4	3.0	재발
14	2	없음	41.8	40.8	2.0	39.6	31.6	3.0	재발
15	2	없음	Loss			54.6	86.2	4.0	재발
16	0	없음	20.8	71.5	3.0	21.2	88.1	4.0	사망
17	2	없음	33.4	55.0	2.0	수술			전이
18	3	없음	16.1	46.5	1.0	사망			사망
19	1	없음	27.4	47.5	3.0	TACE			관해
Mean			23.5	49		19.5	53		

\* 괴사정도는 1 (완전관해), 2 (부분관해, 50% ≤ 괴사 < 100%), 3 (안정성병변, 0 ≤ 괴사 < 50%), 4 (진행성병변)로 구분하였다.

Table 3. Mean size and Hounsfield unit of group A (more than 50% necrosis) and B (less than 50% necrosis)

	시술 전		1개월 후		6개월 후	
	크기 (mm)	CT값 (HU)	크기 (mm)	CT값 (HU)	크기 (mm)	CT값 (HU)
A (50% 이상 괴사)	17.1	67.8	21.1	46.6	13.0	46.5
B (50% 이하 괴사)	25.4	73.7	30.6	58.2	39.1	62.3

50%이상 괴사된 병변의 경우, 크기는 시술 전인 17.1mm에서 1개월 추적검사 시 21.1mm로 증가하였으나 6개월 후 13.0mm로 감소하였으며 CT값의 경우 67.8HU에서 46.6HU, 46.5HU로 감소하였다. 50%미만 괴사된 병변의 경우, 크기는 시술 전인 25.4mm에서 1개월, 6개월 추적검사 시 각각 30.6mm, 39.1mm로 증가하였고 CT값은 73.7HU에서 58.2HU, 62.3HU로 큰 차이를 보이지 않았다.

병변의 크기가 2cm이하인 10개의 병변은 모두 완전관해를 보였으나, 2cm이상인 6개의 병변에서는 각각 부분관해 2개, 안정성병변 2개, 진행성병변 2개로 나타났다 (Table 4).

모든 환자에서 최소한 6개월 동안 추적 관찰하였고 추적관찰 기간은 6개월~30개월로 평균 20.7개월이었다. 총 16명 환자의 19개 병변 중에서 추적검사가 가능한 16개의 병변에서 국소 재발률은 25%이며 16명의 환자 모두에게서 부작용과 합병증은 보이지 않았다.

시술 전, 1일 후, 1달 후에 시행한 혈액검사에서 혈색소의 평균은 각각 13.05, 13.35, 13.18 이었으며 백혈구의 평균은 각각 5.76, 6, 5.2 이었다 (Table 5). 간효소수치의 평균은 54.44/55.5, 135/137.44, 40.25/31.06 이었으며 총빌리루빈의 평균은 1.44, 1.71, 1.43 이었다 (Table 6). 투기 검정을 사용하여 분산분석을 진행한 결과 혈색소, 백혈구, 총빌리루빈의 경우 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 간효소수치의 경우에서 시술 1일 후의 결과만 통계학적으로 유의있는 차이를 보였다 ( $p < 0.01$ ).

Table 4. Mean size and treatment response of group C (more than 2cm size) and D (less than 2cm size)

	치료 효과			
	완전관해	부분관해	안정성병변	진행성병변
C (2cm 이상)	0	2	2	2
D (2cm 이하)	10	0	0	0



Table 5. Hemoglobin and WBC before and after cryoablation

환자 번호	성별	나이	시술 전		시술 1 일 후		시술 1 달 후	
			Hb	WBC	Hb	WBC	Hb	WBC
1	M	54	12.0	3.36	12.2	4.31	13.0	5.33
2	M	57	14.4	7.06	15.4	9.72	15.5	8.82
3	M	67	12.1	10.45	11.0	11.57	9.4	7.76
4	F	65	12.8	3.69	13.7	7.00	12.9	3.08
5	F	56	12.2	4.90	12.5	4.91	12.7	4.93
6	M	78	13.3	9.14	12.9	9.25	12.2	6.52
7	M	59	10.1	10.21	11.5	4.33	9.6	2.62
8	F	62	13.0	5.52	13.6	6.14	14.0	4.67
9	M	51	13.2	4.10	12.8	3.59	11.9	3.57
10	M	38	15.3	4.53	16.9	7.40	16.4	4.29
11	M	62	13.6	5.45	14.1	5.30	15.4	8.30
12	M	50	15.9	6.03	15.9	5.57	14.5	5.64
13	F	49	10.9	2.38	11.7	2.19	12.0	2.04
14	F	56	12.8	6.10	13.7	4.05	13.2	5.42
15	M	71	12.6	4.63	10.8	4.34	12.9	3.65
16	M	59	14.6	4.60	14.9	6.39	15.3	6.52
평균		58.38	13.05	5.76	13.35	6.00	13.18	5.20

Table 6. SGOT, SGPT and total bilirubin before and after cryoablation

환자 번호	시술 전			시술 1 일 후			시술 1 달 후		
	SGOT	SGPT	T.bil	SGOT	SGPT	T.bil	SGOT	SGPT	T.bil
1	40	24	2.0	328	177	2.5	48	26	3.3
2	21	25	0.4	181	376	0.5	18	20	0.5
3	88	72	3.2	202	130	3.8	48	28	2.7
4	60	37	1.2	226	179	1.2	61	36	1.5
5	62	73	0.9	105	125	1.0	54	66	1.0
6	30	41	0.9	67	105	1.0	37	37	1.0
7	86	108	3.5	104	135	2.9	62	59	2.3
8	54	54	1.1	80	103	1.8	40	46	1.5
9	124	116	2.6	164	154	3.3	40	33	1.2
10	108	212	1.0	67	160	1.6	25	23	1.0
11	21	13	0.8	73	132	1.0	18	15	1.1
12	37	21	0.9	176	91	1.0	31	15	0.5
13	44	12	1.2	82	19	1.1	65	14	1.1
14	27	45	0.7	63	109	1.1	24	25	1.1
15	36	16	2.1	136	77	2.8	42	19	2.4
16	33	19	0.5	106	127	0.8	31	35	0.7
평균	54.44	55.50	1.44	135.00	137.44	1.71	40.25	31.06	1.43

#### IV. 고찰

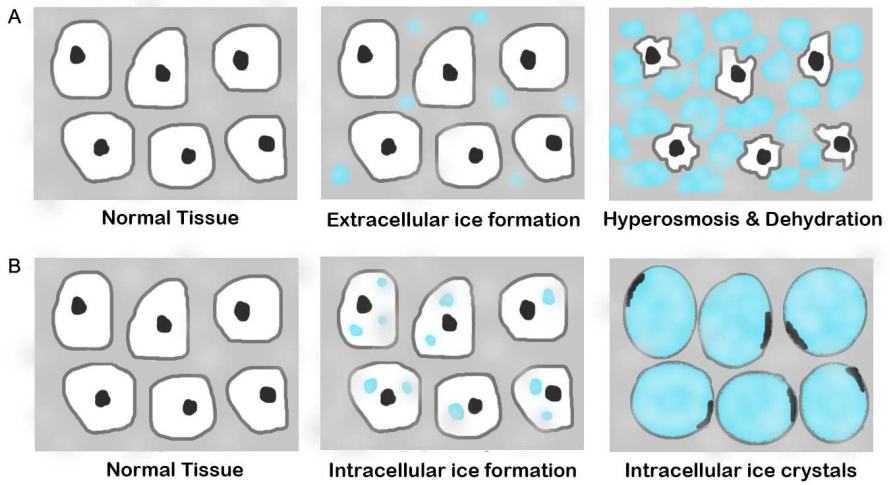
효과적인 항암치료 방법의 개발과 2단계 간 절제술 등의 외과적 기술의 발전에도 불구하고 현재 악성 간종양을 갖고 있는 많은 환자에서 절제가 불가능하다<sup>12</sup>. 현재 고주파소작술 등이 절제가 불가능한 악성 간종양 환자의 치료에 있어서 비교적 안전하고 효과적이라고 보고 되었다<sup>13-16</sup>. 본 연구에서도 악성 간종양 환자에서의 냉동소작술 시술 중과 시술 후에 부작용과 합병증은 보고되지 않았으며 치료효과 또한 6개월 이상의 추적검사 기간 동안 병변의 국소 재발률이 25%로 효과가 좋았다. 시술 중의 통증은 약한 통증만을 호소하였다.

본 연구에서 사용한 시스템은 Argon gas와 Helium gas가 probe 내에서 Joule-thompson Effect에 의해  $-187^{\circ}\text{C}$ 와  $67^{\circ}\text{C}$ 의 냉동/해동(Freezing/Thawing) Cycle을 통합으로써 세포조직의 1) Extracellular/Intracellular Ice-crystal formation 2) Cellular Ischemia 3) Cellular Necrosis 4) Coagulative Necrosis 5) Activation of Apoptosis 6) Speed up of systemic in-vivo immunological process를 유발하여 종양세포와 조직을 파괴시킨다 (Fig. 4).

그 동안 여러 동물실험과 임상실험을 통하여 폐, 신장, 전립선 등에 위치한 암에서의 안전성과 혈관에 대한 냉동수술의 안전성이 보고되었으며 미국에서도 2002년 FDA 검사를 통과하여 악성 및 양성종양에서의 안전성이 확인되었다<sup>9,17,18</sup>. 간 절제술이 불가능한 환자에 냉동수술을 적용하여 생존율을 높이고 합병증을 최소화시켜 그 효과와 안전성을 보고하고 있다<sup>19</sup>.

Fig. 4. Solution-effect injury and intracellular ice formation

- A. Solution-effect injury : effect of cell dehydration and solution concentration is not always lethal to cells
- B. Intracellular ice formation : more significant threat to cell viability and is almost always lethal



냉동소작술은 현재 에탄올 주입술, 고주파소작술과 함께 간 절제가 불가능한 환자의 악성 간종양의 치료에 사용되고 있고 안전성이 입증되어 있다<sup>19,20</sup>. 본 연구에서 부작용은 나타나지 않았으나 냉동소작술에도 부작용이 알려져 있다. 냉동시키는 것만으로 간실질의 균열을 일으키고 출혈이 생길 수 있다고 보고되었고, 냉동소작술에 의한 국소반응으로 발열, 심계 항진, 빈호흡이 나타나며 흉막액과 미만성 폐 손상을 동반할 수 있는 냉동 쇼크 증후군이 나타날 수 있다<sup>20,21</sup>. 이러한 냉동 쇼크 증후군은 큰 부피의 냉동소작술을 시행을 하였을 때 나타날 수 있다<sup>22</sup>.

악성 간종양의 치료에 있어서 냉동소작술은 고주파소작술에 비해 국소 재발률이 높은 것으로 보고되고 있다<sup>16,23</sup>. 그러나 이러한 비교연구들이 임의선택 연구(randomized study)가 아니기 때문에 단순한 비교의 대상이 될 수는 없다. 또한 고주파 치료술의 경우에도 국소 재발률이 50~100%까지 보고가 된 연구들이 있다<sup>24-26</sup>. 임의선택 연구로 진행된 냉동소작술과 고주파소작술과의 비교 연구에서는 냉동소작술과 고주파소작술간의 부작용의 발생에는 차이가 없는 것으로 나타났으며 국소 재발률에서는 냉동소작술이 보다 높은 것으로 보고되었으나 대상군이 비교적 적은 숫자이고 소작술에서의 예후에 중요한 요인으로 알려진 종양의 크기나 큰 혈관과의 거리 등을 고려하지 않은 연구이다<sup>16</sup>. 현재까지 냉동소작술과 고주파소작술과의 전향적 대조군 연구는 임상환자에서는 보고된 연구가 없으나 토끼 신장의 이식암에 있어서 냉동소작술과 고주파소작술, 그리고 수술적 치료간에 차이가 없으며 대조군과는 차이가 있다고 보고되었다<sup>27</sup>.

냉동소작술은 고주파소작술에 비하여 주변 장기의 손상을 비교적 일으키지 않으며 주변 혈관에 의한 heat-sink effect가 적은 것으로

보고되어 있다<sup>28</sup>. 냉동소작술은 고주파소작술과 비교하였을 때, 악성 간종양의 위치와 주변 혈관에 영향을 받지 않고 시술을 할 수 있는 장점이 있다. 또한 냉동소작술의 경우, 시술하는 동안 초음파 또는 CT 영상을 통해 소작되는 병변의 경계를 쉽게 확인할 수 있는 장점이 있다. 또한, 전이성 간암의 수술 시 절제연에 냉동소작술을 시행한 결과 생존율의 증가를 보고한 연구가 있다<sup>29</sup>.

국소마취 하 경피적 소작술 중의 통증은 사용하는 에너지에 따라 다르다. Allaf 등의 보고에 의하면 신장의 냉동소작술시 고주파소작술보다 적은 양의 fentanyl과 midazolam을 사용하였다<sup>30</sup>. 몇몇의 고주파소작술을 시행한 환자에서는 통증으로 인해 전신 마취나 추가 마취를 진행하였으나 냉동소작술을 시행한 환자에서는 추가 마취를 진행하지 않았다<sup>30,31</sup>. 고주파소작술이나 에탄올 주입술의 경우에는 시술 중 환자에게 많은 통증을 일으키나, 냉동소작술의 경우는 시술 중의 통증이 적으며, 이는 전신 마취를 하지 않고 국소 마취만으로 시술을 진행하는 경우에 있어서 보다 큰 장점이 될 수 있다.

냉동소작술 또한 고주파소작술에 비교하여 비교적 긴 시술시간이 소요가 되는 단점이 있다. 하지만 여러 개의 probe를 동시에 사용할 수 있어, 한번의 시술 시간에 여러 병변의 소작술을 진행할 수 있으며 한 병변에 2개 이상 16개까지의 probe를 사용할 수 있다<sup>32</sup>. 냉동소작술의 경우 소작 반경이 고주파소작술보다 작은 것을 알 수 있으며, 본 연구에서 사용한 probe의 경우 -20도의 영역이 2.45x4.6cm이었다. 결과에서 보이듯이 병변의 크기가 2cm이하인 10개의 병변은 모두 완전관해를 보였으나, 2cm이상인 6개의 병변에서는 2개의 병변에서만 부분관해를 보이고 4개의 병변에서 국소 재발하였다. 결국 2cm이상의 병변의 치료를 위해서는 2개

이상의 probe를 사용하는 것이 도움이 될 수 있겠다.

시술 전과 1일 후, 1달 후에 검사한 혈액검사에서 혈색소와 백혈구, 총빌리루빈 수치는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 시술 1일 후의 간효소수치만 시술 전과 1달 후의 간효소수치와 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다( $p < 0.01$ ). 이는 냉동소작술에 의한 간세포의 파괴로 인하여 나타난 결과이며 시술 후 한달 안에는 원상태로 돌아옴을 알 수 있었다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대상군이 적고, 추적 검사 기간이 비교적 짧은 것이다. 둘째, 시술 중 환자가 호소하는 통증의 경우, 객관적인 통증척도가 아닌 환자들이 호소하는 통증에 대한 주관적인 통증척도이라는 것이다. 객관적인 통증척도를 위해 다른 상황에서의 통증(예를 들면 주사를 맞을 때의 통증)과 비교하였다면 보다 객관화된 통증척도를 알 수 있었을 것으로 생각된다. 셋째, 본 연구가 고주파소작술과의 대조군을 이룬 연구가 아닌 냉동소작술만으로 진행된 연구라는 점이다. 고주파소작술과 대조군을 이루어 진행되었다면 냉동소작술과 고주파소작술간의 치료효과에 대한 비교가 될 수 있었을 것이다.

## V. 결론

악성 간종양의 치료에 있어 냉동소작술은 부작용과 합병증이 없는 안전한 치료 방법이었다. 병변의 국소 재발률도 25%로 좋은 치료 효과를 보였으며, 병변의 크기가 2cm이하인 경우가 2cm이상인 경우보다 치료효과가 좋았다. 또한 시술 중에 환자는 약한 통증만을 호소하여 기존의 악성 간종양의 국소적 치료법들을 대치할 수 있는 우수한 치료법으로서의 가능성을 확인하였다.



## 참고문헌

1. McCarty TM, Kuhn JA. Cryotherapy for liver tumors. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12:979-987; discussion 990, 993.
2. Hinshaw JL, Lee FT, Jr. Cryoablation for liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10:47-57.
3. Meloni F, Lazzaroni S, Livraghi T. Percutaneous ethanol injection: single session treatment. *Eur J Ultrasound* 2001; 13:107-15.
4. Kavanagh BD, Scheftera TE, Wersall PJ. Liver, renal, and retroperitoneal tumors: stereotactic radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 2007; 40:415-26.
5. Arciero CA, Sigurdson ER. Liver-directed therapies for patients with primary liver cancer and hepatic metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7:399-409.
6. Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy a very low or anaesthetic temperature—I: in cancer. *Lancet* 1850; 56:257-9.
7. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133:259-63.
8. Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK, Belldegrun AS. Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template-technique and preliminary results. *Urology* 2001; 58:988-93.
9. Maiwand MO, Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3:143-50.
10. Maiwand O, Glynn-Jones R, Chambers J, Asimakopoulos G. Direct cryosurgery for inoperable metastatic disease of the lung. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:718-21.
11. 대한간암연구회. 간암의 비수술적 치료 후 종양반응의 평가.

간암규약집 2007;44-8

12. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage Hepatectomy Approach for Initially Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16:525-36.
13. Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, Fisher TL, Goldstein RM, Preskitt JT. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997; 174:614-617; discussion 617-8.
14. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, Gala KV, Turner AF. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complications, and alcohol ablation. *Cancer* 1998; 82:1268-78.
15. Dale PS, Souza JW, Brewer DA. Cryosurgical ablation of unresectable hepatic metastases. *J Surg Oncol* 1998; 68:242-5.
16. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002; 137:1332-9; discussion 1340.
17. Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, Polascik TJ. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours. *Eur Urol* 2007; 51:328-36.
18. Onik G. Percutaneous image-guided prostate cancer treatment: cryoablation as a successful example. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10:149-58.
19. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000; 135:657-62; discussion 662-4.
20. Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996;

- 171:27-31.
21. Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23:109-13; discussion 113-4.
  22. Stewart GJ, Preketes A, Horton M, Ross WB, Morris DL. Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 1995; 32:215-9.
  23. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, Ellis LM, Delrio P, Roh MS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999; 178:592-9.
  24. Mazziotti A, Grazi GL, Gardini A, Cescon M, Pierangeli F, Ercolani G, et al. An appraisal of percutaneous treatment of liver metastases. *Liver Transpl Surg* 1998; 4:271-5.
  25. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202:205-10.
  26. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997; 202:195-203.
  27. Nakada SY, Jerde TJ, Warner TF, Lee FT, Jr. Comparison of radiofrequency ablation, cryoablation, and nephrectomy in treating implanted VX-2 carcinoma in rabbit kidneys. *J Endourol* 2004; 18:501-6.
  28. Weber SM, Lee FT, Jr., Chinn DO, Warner T, Chosy SG, Mahvi DM. Perivascular and intralesional tissue necrosis after hepatic cryoablation: results in a porcine model. *Surgery* 1997; 122:742-7.
  29. Dwerryhouse SJ, Seifert JK, McCall JL, Iqbal J, Ross WB, Morris DL. Hepatic resection with cryotherapy to involved or inadequate resection

- margin (edge freeze) for metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:185-7.
30. Allaf ME, Varkarakis IM, Bhayani SB, Inagaki T, Kavoussi LR, Solomon SB. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radiofrequency ablation--initial observations. *Radiology* 2005; 237:366-70.
  31. Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, Su LM, et al. Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. *J Urol* 2006; 175:447-52; discussion 452-3.
  32. Yan DB, Clingan P, Morris DL. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are too many? *Cancer* 2003; 98:320-30.

<Abstract>

## Clinical outcomes of percutaneous cryoablation of liver malignancy

Sang Min Lee

*Department of Medicine or Medical Science  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Jong Yun Won)

**Purpose :** To evaluate safety, effectiveness and complication of US-guided percutaneous cryoablation (PCA) of liver malignancy using 17-gauge ultra-thin cryoneedle.

**Materials and methods :** Sixteen patients with 19 lesions (M:F=11:5, mean age=58.4), who were not surgical candidates, underwent US-guided PCA for treatment of liver malignancies (11 hepatocellular carcinoma, one cholangiocellular carcinoma and four metastases). The tumors larger than 5cm in maximal diameter and more than three in number were excluded. Ablation was done using 17-gauge cryoneedle (IceRad, Oncura, PA, USA) and pain scale was reported after ablation. Effectiveness was decided by the degree of tumor necrosis (complete remission, partial remission, stable lesion and progressive lesion) on follow up CT scans which taken 1 and 6 months after the PCA. Hemoglobin, WBC, SGOT, SGPT and total bilirubin were checked before and after procedure.

Results: On 1 and 6 month follow up CT scans, there were 12, 10 complete response, 4, 2 partial response, 2, 2 stable disease and 0, 2 progressive disease respectively. One patient was lost to follow up in one month and three in six months. Local recurrence rates were 25% during the follow up period (6~30 months; mean, 20.7). During procedure, each patient complaint negligible pain and there was no procedure related mortality or complication, except mild abdominal pain. SGOT and SGPT were significantly increased at one day after cryoablation ( $p<0.01$ ), but normalized at one month after cryoablation.

Conclusion : US-guided PCA of liver malignancy using ultra-thin cryoneedle was safe and effective for the treatment of liver malignancy without pain.

---

Key Words : liver cancer, percutaneous cryoablation, pain assessment.