

EDITORIAL

조기 간암 완치를 위한 국소치료: 병합치료가 효과적인가?

이세환

순천향대학교 천안병원 소화기내과

Curative Loco-regional Therapies for Early Hepatocellular Carcinoma: Is Combination Effective?

Sae Hwan Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Article: Efficacy and Safety of Combined Radiofrequency Ablation with Transarterial Chemoembolization in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Hepatocellular Carcinoma Ineligible for Curative Treatment (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:167-176)

진행성 간세포암종 치료에 있어 경동맥화학색전술과 분자 표적 치료제 소라페닙 병합요법은 치료 반응 향상을 가져오리라 기대하였으나, 전체 생존율 개선은 아직 미미한 실정이다.¹ 반면, 조기 간세포암종의 경우 국소 병합치료가 좋은 성적을 보여주고 있다. 고주파열치료술은 크기가 3 cm 이하인 초기 간세포암종에서 그 치료 효과가 인정되어 환자의 간기능 및 병변 개수를 고려하여 간절제술을 대신할 수 있는 근치적 치료로 권유되고 있다.² 그러나 종양이 커질수록 종양 주변부 위성병변 발생 가능성이 커지며 국소치료 시 종양의 완전 괴사가 어려워져 이를 극복하기 위하여 종양 주변으로 충분한 범위의 열치료술을 시행하고 있으나 치료 시 종양 크기와 환자의 생존율은 반비례하는 것으로 알려졌다.³ 이를 극복하기 위하여 경동맥화학색전술 시행 후 수일 이내 고주파열치료술의 순차적 치료 혹은 병행 치료에 대한 연구들이 지속되었다. 최근 무작위 대조 연구들을 대상으로 한 메타분석 결과들에서 치료 전 종양의 크기가 3 cm 미만에 비하여 3-5 cm인 경우, 즉 종양의 크기가 클수록 고주파열치료술 단독 치료군에 비하여 병행 치료군에서 국소 재발률과 전체 생존율이 향상되었음

을 보고하였다.^{4,5} 고주파열치료술에 앞서 시행되는 경동맥화학색전술은 첫째, 간혈류로 인한 열씻김 현상(cooling effect)을 극복하여 응고성 괴사 효과를 강화시키고, 둘째, 조직에 허혈성 부종을 초래하여 열치료술로 인한 괴사 범위를 확대시키며, 셋째, 리피오토에 의한 종양 주변 문맥 색전을 통하여 종양의 문맥 침범 가능성을 낮추어 치료 효과를 증대시키는 것으로 이해되고 있다. 이러한 경동맥화학색전술 시행 이후 수일 내의 고주파열치료술의 병합치료가 환자의 잔존 간기능을 저하시키고 합병증 발생의 위험을 높이는지에 대한 연구에서 병행 치료 후 12개월간 추적에서 95% 이상의 환자에서 Child-Pugh 점수의 변화는 없었으며 3%에서 합병증을 경험하였으나 적절한 처치로 회복되었음을 보고하였다.⁶ 이를 바탕으로 이러한 병행 치료를 간절제술과 비교하는 연구들도 시도되고 있으며, Milan 척도 내에서 경동맥화학색전술과 고주파열치료술의 병행 치료가 간절제술에 비하여 우월한 전체 생존율과 낮은 합병증 발생률을 보인다는 보고도 있어 향후 더 많은 전향 연구가 필요하다.⁷

이번 원저에서 Kim 등⁸은 간절제술이 불가능하였던 초기

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이세환, 31151, 천안시 동남구 순천향6길 31, 순천향대학교 천안병원 소화기내과

Correspondence to: Sae Hwan Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea. Tel: +82-41-570-3692, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: stevesh@sch.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-5914>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

간세포암종 환자들을 대상으로 경동맥화학색전술 시행 후 다음 날 CT를 시행하여 완전 반응이 없을 경우 24시간 내에 고주파열치료를 병행하였으며, 연구 결과 우수한 국소 재발률과 전체 생존율을 얻을 수 있었다고 보고하였다. 연구 대상자들의 80% 이상이 간기능이 잘 보존되어 있으며 modified UICC stage I에 해당하여 우수한 3년 전체 생존율(93.4%)을 보였고, 3년 국소 재발률도 여타 병행 치료 관련 연구들과 비교하여 비슷한 결과를 보여주었다(55.9% vs. 45-60.6%). 흥미로운 결과는 이전 연구들에서 종양 크기가 3 cm 이하일 경우 고주파열치료를 단독 치료와 비교하여 국소 재발률의 차이가 없었음을 보고하였으나, 이번 연구에서는 종양 크기가 2 cm 이상인 경우 국소 재발률이 높았음을 보고하여 장기간 추적 시 치료 전 종양 크기는 병합치료의 결과에 간과할 수 없는 요소임을 보고하였다.

경동맥화학색전술 시행 후 종양 반응 평가는 CT, MRI, 조영증강 초음파 검사 등을 다양하게 시행하여 볼 수 있으나 치료 후 3-4주 차에 CT를 시행하여 잔류 리피오들의 범위와 남은 종양의 조영 양상을 평가하는 방법이 널리 이용되고 있다. 더불어 많은 연구에서 경동맥화학색전술 시행 중 cone-beam CT를 이용한 종양 반응 평가가 치료 수주 후 전통적으로 사용하는 다중검출(multi-detector) CT에서의 종양 반응 평가와 잘 일치함을 보고하였다.^{9,10} Kim 등⁹은 이번 연구에서 경동맥화학색전술 시행 다음 날 CT를 조기에 시행하여 완전 반응이 없을 경우 고주파열치료를 병행하였다. 이는 치료 시작 전부터 순차적인 병행 치료를 고려하였던 이전 관련 연구들과는 다르게 경동맥화학색전술의 반응에 따라 고주파열치료를 병행 치료를 적용한 연구 결과로, 종양의 크기에 관계없이 경동맥화학색전술이 불충분한 반응을 보일 경우 구제 요법(salvage therapy)으로의 즉각적인 고주파열치료를 병행이 국소 재발률과 전체 생존율을 개선시킬 수 있음을 보여주었고, 또한 이러한 병행 치료의 안정성이 이전 연구들과 다르지 않음도 보고하였다. 이를 통하여 잔존 간기능이 잘 보존되어 있는 초기 간세포암종 환자에서는 경동맥화학색전술 시행 후 초기 종양 반응 평가의 시행과 이를 통한 조기 국소치료의 병행을 고려할 수 있겠다. 최근 체외 방사선 치료와 경동맥화학색전술의 병합치료에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있는데, 5 cm 이하의 간절제가 불가능한 간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술과 정위체부방사선 치료(stereotactic body radiotherapy)를 병행할 경우 경동맥화학색전술 단독 치료와 비교하여 국소 종양 제어율과 국소 재발률을 개선시켰다는 보고가 있으며,¹¹ 경동맥화학색전술에 불완전 반응을 보인 환자를 대상으로 정위체부방사선 치료의 효과를 분석한 연구에서 간절제 혹은 고주파열치료를 같은 근치적 치료를 추가로 받은 군과 비교하여 정위체부방사선 치료를 추가로 받은 군에서 5년 전체 생존율은

차이가 없음을 보고하였다.¹²

경동맥화학색전술 불응성(refractoriness) 혹은 실패(failure)는 과반수 이상의 병변에서 불충분한 치료 반응이 2회 이상, 직전 경동맥화학색전술 시행 전에 비하여 종양 개수의 증가가 2회 이상인 경우 등으로 정의하기도 하지만,¹³ 이 외에도 다양한 정의들이 제시되고 있어 치료 전략 수립을 위하여 향후 추가 연구들을 통한 개념 정립이 필요하다. 또한 경동맥화학색전술 후 cone-beam CT 및 조영증강 초음파 검사 등 조기에 치료 반응을 평가할 수 있는 영상의학 검사들에 대한 연구와 이의 응용이 기대되며, 이러한 검사에서 불완전 반응을 보인 간세포암종의 치료 전략에 관하여 효과적이고 다양한 병행 치료들을 조기에 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1. Li L, Zhao W, Wang M, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018;18:138.
2. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
3. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577; quiz 578.
4. Liu Z, Gao F, Yang G, et al. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:7407-7413.
5. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: a time-to-event meta-analysis. *Korean J Radiol* 2016;17:93-102.
6. 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.
7. Wang WD, Zhang LH, Ni JY, et al. Radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a meta-analysis. *Korean J Radiol* 2018;19:613-622.
8. Kim AR, Park E, Kwon SY, et al. Efficacy and safety of combined radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization in patients with BCLC stage A hepatocellular carcinoma ineligible for curative treatment. *Korean J Gastroenterol* 2019;73:167-176.
9. Chen R, Geschwind JF, Wang Z, Tacher V, Lin M. Quantitative assessment of lipiodol deposition after chemoembolization: comparison between cone-beam CT and multidetector CT. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1837-1844.
10. Ishikawa T, Abe S, Hoshii A, et al. Cone-beam computed tomography correlates with conventional helical computed tomog-

raphy in evaluation of lipiodol accumulation in HCC after chemoembolization. *PLoS One* 2016;11:e0145546.

11. Jun BG, Kim SG, Kim YD, et al. Combined therapy of transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy versus transarterial chemoembolization for ≤ 5 cm hepatocellular carcinoma: propensity score matching analysis. *PLoS One* 2018;13:e0206381.
12. Paik EK, Kim MS, Jang WI, et al. Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016;11:22.
13. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan society of hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29:339-364.