

What's new?

악성 담관 폐쇄에서 내시경적 담관내 고주파 소작술의 유용성

가천대 길병원 내과

김의주 · 조재희

Efficacy of Endobiliary Radiofrequency Ablation for Malignant Biliary Obstruction

Eui Joo Kim and Jae Hee Cho

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Malignant biliary tract obstruction (MBTO) is caused by a group of neoplasms that compromise bile duct flow, and the clinical presentation includes obstructive jaundice. The optimal treatment depends on both the type of malignancy and the stage of disease. Surgical resection may be the first choice of treatment. However, an operation is often impossible because of locally advanced disease or a high metastatic potential at the time of diagnosis. Considering the unfavorable prognosis of unresectable MBTO, endobiliary radiofrequency ablation (EB-RFA) has emerged as a palliative therapeutic modality that directly ablates malignant tissue in the bile duct. To date, some reports have suggested that EB-RFA is possibly beneficial, but it remains unclear whether EB-RFA prolongs biliary stent patency or overall survival. Nevertheless, EB-RFA is regarded as a promising loco-regional therapy for MBTO. This review focuses on the clinical application of the technique and its appropriate use, along with the benefits afforded and the complications encountered. (Korean J Med 2017;92:437-442)

Keywords: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Radiofrequency catheter ablation; Biliary tract neoplasms; Pancreatic neoplasms

서 론

악성 담관 폐쇄는 담관이 비정상적으로 좁아져 담즙 배액의 장애가 초래되는 경우로 담관암, 췌장암, 바터팽대부암, 전이암 등의 다양한 원인에 의해서 발생한다. 대부분의 악성 담관 폐쇄는 전이 또는 국소 진행 상태로 발견되어 근치적 수술이 어려운 경우가 많고, 수술이 가능한 경우에도 황

달 및 간기능 저하로 수술적 치료가 지연되어 적절한 치료 시기를 놓치는 경우가 흔하다[1]. 원활한 담즙 배액은 환자의 삶의 질과 예후를 결정하는 중요 인자이기 때문에, 다양한 재질 및 형태의 담즙 배액관을 이용한 치료가 시도되고 있다. 그러나 이러한 담즙 배액술들은 모두 일시적인 황달의 호전을 기대하는 치료법으로, 재협착의 가능성이 높기 때문에 내시경역행췌담관조영술(endoscopic retrograde chol-

Correspondence to Jae Hee Cho, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: jhcho9328@gmail.com

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

angiopancreatography, ERCP) 및 경피경간담즙배액(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 등의 기존 치료법에 광역학치료(photodynamic therapy, PDT) 또는 고주파 소작술(radiofrequency ablation, RFA)을 추가하여 치료 성적을 향상시키고자 하는 노력이 진행되고 있다. 본고에서는 담관암을 비롯한 악성 담관 폐쇄에서 최근 각광받고 있는 담관내 국소 치료 방법인 고주파 소작술(RFA)에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

고주파 소작술(endobiliary RFA, EB-RFA)의 원리

고주파 소작술은 간암, 신장암 등 여러 악성 종양의 국소 치료 방법으로 도입되어 사용되고 있는 치료법으로, 초음파 또는 전산화단층촬영(computed tomography) 등의 도움을 통해 병변 부위에 전극을 삽입한 후, 고주파 교류 전류를 가하여 암세포 내의 이온 불안정(ionic agitation)을 유발하고, 이때 발생하는 조직내 마찰열로 세포내 및 세포외 수분이 기화(evaporation)되면서 종양 부위 응고 괴사(coagulation necrosis)를 발생시키는 치료법이다. 이때 발생하는 마찰열은 고주파 전류의 전압과 조사 시간에 비례하게 되고, 전극과의 거리에 반비례하게 된다. RFA로 인해 발생한 열이 50도 이상인 경우 세포벽 파괴와 단백질 변성으로 비가역적인 세포 손상이 발생하여 치료 효과를 기대할 수 있지만, 100도 이상의 고온으로 유지되는 경우 RFA 카테터 팁 주변 조직에 응고체(coagulum)가 만들어지고 이는 전류의 저항을 높이고 오히려

RFA의 효율을 떨어뜨리게 된다. 즉 RFA 부위에서 갑작스럽게 고온이 발생하면 오히려 효과적인 치료를 할 수 없기 때문에 최근에는 RFA 카테터에 온도센서를 위치시켜 적정 온도를 유지하는 방법이 사용되고 있다. 또한 병변 주위에 혈관이 있는 경우는 열 배출 현상(heat sink phenomenon)이 발생하여 조직내 온도가 떨어져 RFA 효과가 떨어질 수 있다. 일반적으로 다른 고형암에 사용되는 RFA 기기는 접지 패드(grounding pad)를 신체 다른 부위에 부착하고 RFA 카테터를 병변 부위에 위치시키는 단극형(monopolar) 기기가 주로 사용되지만, 담관내 RFA의 경우는 카테터 내에 짝수로 전극을 부착시켜 두 전극에서 발생하는 고주파를 이용해 세포 괴사를 유발하는 양극형(bipolar) 방법이 이용된다. 담관내 RFA 모식도는 그림 1과 같다.

내시경적 담관내 고주파 소작술(EB-RFA) 방법

EB-RFA 시행을 위해서는 ERCP의 채널을 통해 사용할 수 있는 카테터 형태의 전극이 필요하다. 현재까지 상용화되어 있는 RFA 카테터는 Habib EndoHBP® (EMcision, London, UK)와 ELRA RFA catheter® (Starmed, Goyang, Korea)가 있다. Habib 카테터는 8 Fr 양극형 카테터로, 2개의 8 mm 전극이 부착되어 있는 형태로 유도선(guidewire)을 따라서 ERCP를 통해 담관 내로 삽입될 수 있다. RFA시 7-10 W로 90초 유지하며, RFA 소작 길이는 약 25 mm로 예측된다. 아직 국내에 도입되어 있지 않았지만, 대부분의 기존 연구에서는 Habib 카테터를 사용하였다. ELRA 카테터는 국내 기술로 개발된 RFA 카테터로 내부에 온도 센서가 있어 RFA 부위 온도를 측정하여 목표 온도를 초과하는 고열을 방지할 수 있다. 7 Fr 양극형 카테터로 11 mm, 18 mm, 22 mm, 33 mm의 4가지 형태가 있다. 목표 온도 80°C로 7-10 W, 120초의 setting으로 온도 조절(temperature controlled) RFA를 시행한다.

두 종류의 카테터 모두 시술 방법은 대동소이하다. ERCP를 시행하면서 유도선을 담관내 병변 부위로 통과시킨 후, 투시 방사선으로 RFA 카테터를 병변 부위에 위치시키고, 정해진 setting 값(ELRA RFA 80°C 7-10 W, 120 s, Habib EB-RFA 7-10 W 60-120 s)에 맞추어 고주파 소작술을 시행한다. 이후 풍선 카테터를 이용해 소작된 괴사 조직을 담석 제거술과 같은 방법으로 제거하면서, 풍선 담관 조영술을 시행하여 천공 및 합병증 여부를 감별한다(Fig. 2). EB-RFA 시술은 ERCP 전문가들에게는 큰 어려움 없이 시행할 수 있는 치료 방법이지만, 시술 후 부종 등으로 인해 일시적으로 담관 협착이 악화

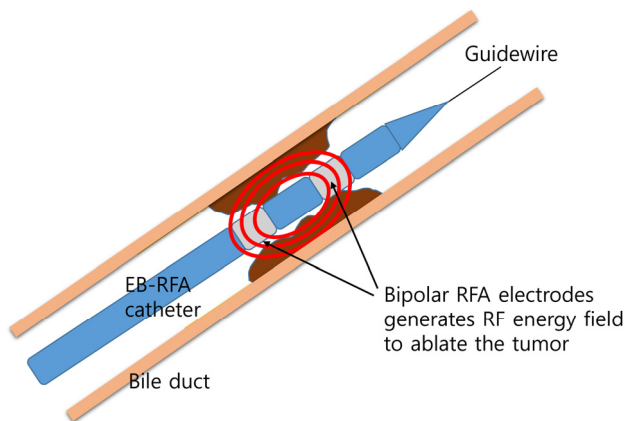


Figure 1. The schema of endobiliary radiofrequency ablation. EB-RFA, endobiliary radiofrequency ablation; RFA, radiofrequency ablation.

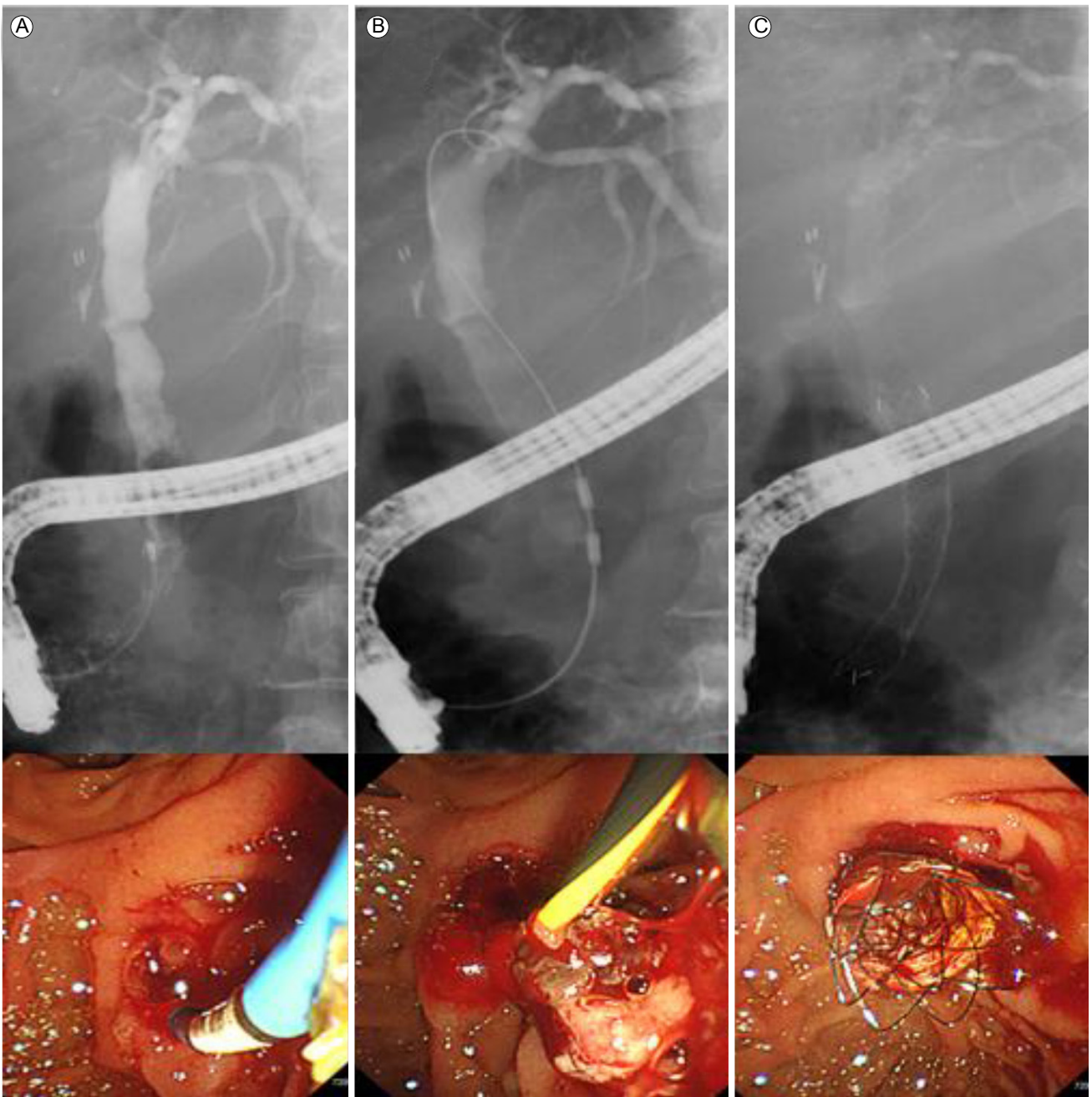


Figure 2. Endobiliary RFA ablation. (A) Endoscopic retrograde cholangiography reveals intra-ductal filling defects in the distal CBD. (B) Cholangiography showing the EB-RFA catheter in the distal CBD stricture, along with the guidewire. EB-RFA was applied at 80°C and 10 W for 120 s. The endoscopic image shows ablated tumor tissue after balloon retrieval. (C) At the end of the procedure, a single biliary self-expandable metallic stent was placed in the stricture site. RFA, radiofrequency ablation; CBD, common bile duct; EB-RFA, endobiliary radiofrequency ablation.

되고, 장기적으로는 담관 재협착이 발생할 수 있기 때문에 EB-RFA 시행 후에는 담관 개통을 유지하기 위한 배액관 삽입이 추천된다.

EB-RFA 전임상 실험 및 임상 시험

EB-RFA는 가시적으로 치료 범위를 확인할 수 없는 단점이 있기 때문에, 담관내 괴사 정도 및 치료 범위를 예측하고자 다양한 전임상 연구가 진행되었다. Habib RFA는 *in vitro*

돼지 담관에서 괴사 영역의 깊이가 반경 2.6-4.1 mm로 측정되었고[2], ELRA RFA catheter를 사용한 Cho 등[3]의 *in vivo* mini pig 동물 연구에서는 온도 조절 RFA 방법 사용시 정상 담관에서 괴사 깊이가 약 1.7-4.3 mm로 측정되었다. 또한 EB-RFA 후기 합병증 동물 실험에서는 EB-RFA 4주 후 담관 협착 및 화농성 담관염이 발생하였고, 협착 길이는 RFA electrode 길이의 약 40% 정도로 측정되었다. 이러한 전임상 연구 결과를 정리하면 EB-RFA 시술과 연관된 천공, 출혈 등의 합병증은 관찰되지 않았지만, 시술 후 담관 협착이 발생하였기 때문에 후기 합병증 예방을 위해서는 담관 스텐트의 추가 삽입이 필요하다.

현재까지도 EB-RFA는 소규모 연구 결과들이 대부분이지만, 기존 보고를 통해 안전성 및 임상 적용 가능성이 검증되었다(Table 1). EB-RFA는 원위부 및 근위부 담관 모두에서 기술적 어려움 없이 시행될 수 있었고, 대부분의 연구에서는 시술 후 담관염의 예방을 위해 스텐트를 사용하였다. 아직까지 스텐트 개통 기간 및 생존 기간에 대한 연구는 드물기 때문에 정확한 자료를 제시하기는 어렵지만, 기존 보고에서 보고되었던 hemobilia, liver infarction 등의 위중한 합병증의 빈도는 최근 감소하고 있는 추세이다[4-12]. 그러나 EB-RFA의 일반적인 부작용인 일시적인 통증과 발열 및 ERCP 시술 연관 합병증의 발생은 드물지 않고, 위에 언급한 위중한 합병증의 가능성도 없지 않기 때문에 항상 EB-RFA 시술은 주의가 필요하다. 또한 cardiac pacemaker, 임신부, 응고 장애 환자에서는 EB-RFA의 적용이 어렵다.

사실 외국에서는 EB-RFA가 악성 담관 협착 환자에서 보조적 치료 방법으로 활발히 시행되고 있지만, 국내에서는 아직 신의료기술로 등재받지 못하여 보험 급여를 신청할 수 없는 현실적인 제약이 있다. 이러한 제한점의 극복을 위해 악성 담관 협착 환자를 대상으로 국내 다기관 전향적 2상 연구를 진행하여 EB-RFA의 단기 안정성을 검증하고 있으며, 추후 EB-RFA의 임상 적응증 정립과 효과적인 활용에 적용이 기대된다.

기타 치료법과의 비교

광역학 치료는 EB-RFA 시술과 마찬가지로 수술이 불가능한 담관암 환자에서 종양의 성장을 줄이고 담즙 정체를 치료함으로써 생존 기간의 증대를 기대할 수 있는 좋은 치료 방법이다. 하지만, EB-RFA에 비해 고가의 장비와 광민감제(photosensitizer)가 시술에 필요하고, 광독성 예방을 위해서

PDT 이후 4-6주간 햇빛에 노출되지 말아야 한다. 또한 국내의 경우 광역학 치료는 임상 허가가 되어 있는 반면 광과민제가 아직 식약처에서 적응증을 받지 못한 상태이기 때문에 광역학 치료의 대중화는 어려움이 많다. 광역학 치료와 EB-RFA의 전향적 비교 연구는 어려운 실정이지만, Strand 등[11]은 후향적 연구에서 두 치료법의 생존 기간을 9.6개월과 7.5개월로 유사하게 보고하였다. 일반적으로 EB-RFA는 광역학 치료에 비하여 고가의 광과민제와 장비가 필요하지 않기 때문에 쉽게 시술이 가능하고, 피부 광과민성이 없고, 치료 이후 즉각적인 일상생활이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 EB-RFA는 광역학 치료에 비해 연구 결과가 부족하고, 카테터와 병변의 접촉을 유지하는 것이 효과적인 RFA의 선결 요건이 되기 때문에 접근이 불가능한 담관 협착 부위는 치료가 어렵다. 그 외에도 광역학 치료는 반복적인 시술이 가능하지만, EB-RFA는 반복 시술시 담관 부위의 과손상과 천공 위험성이 있기 때문에 주의를 요하며, 기유치된 metal stent는 bipolar EB-RFA의 작동을 방해할 수 있기 때문에 치료에 제한점이 될 수 있다.

악성 담관 협착 환자를 대상으로, 광역학치료와 EB-RFA 치료 외의 관강내 국소 치료법은 다음과 같다. 고주파 초음파를 주변 조직 깊숙이 조사하여 암세포의 국소적 사멸을 유발하는 “고주파 관강내 초음파(high intensity intraductal ultrasound)”는 2000년대 초반 소개되어 활용이 기대되었으나, 아직 활발한 추가 연구가 진행되지 못하고 있다[13]. 또한 방사선 외부 조사의 피부, 주변 장기 손상을 줄이고 국소적으로 고선량의 방사선 치료를 시행할 수 있는 “관강내 방사선 치료(intraductal brachytherapy)”는 초기 연구에서 효과가 기대되었으나[14,15], 추가적인 연구 결과에서 유용성이 검증되지 못하였다[16]. 그 외 최근 다양한 스텐트의 발전을 토대로 photosensitizer embedded self-expandable metallic stent가 실험적으로 개발되어 광역학 치료 임상 적용이 시도되고 있고 [17], 다양한 관강내 치료법을 응용한 초음파내시경 치료법이 개발되고 있다.

결 론

악성 담관 협착은 수술을 통해 완치를 기대할 수 있지만, 진행성 또는 전이성 담관암에 의한 협착은 근치적 치료가 불가능한 경우가 많고 예후가 불량하다. 광역학 치료 및 고주파 소작술 등의 관강내 국소 치료법은 담즙 배액을 효율적

Table 1. Results of endobiliary radiofrequency ablation in previous study

Author	Year	Patient No.	Tumor site	Technical success	Stent	Median stent patency (days)	Median survival (months)	Median No. of RFA sessions	Complications No. (%)
Steel et al. [10]	2011	22	Pancreatic cancer 16 CCa 6	21 (95.5)	Uncovered SEMS 21	114		2	4/21 (19) Cholecystitis 2 Pancreatitis 1 Rigor 1
Tal et al. [12]	2013	12	Hilar CCa (B-IV) 9 Others 3	12 (100)	Plastic stent 12		6.4	1.5	6/12 (50%) Hemobilia 3 (mortality: 2)
Figuerola-Barojas et al. [6]	2013	20	CCa 11 Pancreatic cancer 7 Other 2	20 (100)	Uncovered SEMS 1 Partially/fully covered SEMS 13 Plastic stent 6				5/20 (25%) Pancreatitis 1 Cholecystitis 1 Pain: 5
Dolak et al. [5]	2014	58	Hilar CCa. 45 Others 13	58 (100)	SEMS ^a 3 Plastic stent 19 No stent 4	171	10.6	1.4	11/58 (19%) Partial liver infarction 1 Hemobilia 3 GB empyema 1 Cholangitis 5 Sepsis 2 Hepatic coma 1 LBBB 1
Alis et al. [4]	2013	17	CCa (lesion unspecified)	10 (58.8) ^b	Fully covered SEMS 10	270		3	3/10 (30%) Pancreatitis: 2
Strand et al. [11]	2014	16	CCa (hilar 13)	10 (100)	Plastic stent 15 Fully covered SMES 5 Uncovered SEMS 2		9.6	1.19	
Sharaiha et al. [9]	2014	26	CCa 18 Pancreatic cancer 8	26 (100)	Uncovered SEMS 7 Covered SEMS 8 Plastic stent 11		5.9		5/26 (19.2%) Pancreatitis 1 Cholangitis 1
Kallis et al. [18]	2015	23	Unresectable pancreatic cancer	23 (100)	Uncovered SEMS 23	324	7.5		2/23 (8.7%) Hyperamylasemia 1 Cholangitis 1
Sharaiha et al. [19]	2015	69	CCa 45 Pancreatic cancer 19 GB cancer 2 Other 4	69 (100)	SEMS 49 Plastic stent 20		11.5	1.4	7/69 (10.1%) PEP 1 Cholecystitis 2 Hemobilia 2 Mild abdominal pain 3
Laquiere et al. [8]	2015	12	12 CCa (Hilar CCa. B-I 4, B-II 3, B-III 2, B-IV 3)	12 (100)	SEMS or plastic stent		12.3	1.63 (1-3)	2/12 (16.7%) Sepsis: 1 Cholangitis: 1
Laleman et al. [7]	2017	18	Pancreatic cancer 7 Distal CCa 2 Hilar CCa 9 (Hilar CCa. B-III 6, B-IV 3)		Distal: fully covered SEMS Hilar: plastic or uncovered SEMS	110 days - Distal 187 - Hilar 139	7.6	1	6/18 (30%) Mild cholangitis 4 Mild PEP 2 ^c

Values are presented as number (%).

RFA, radiofrequency ablation; CCa, cholangiocarcinoma; SEMS, self-expandable metallic stent; LBBB, left bundle branch block; PEP: post-ERCP pancreatitis.

^aThe type of SEMS was not specified.

^bReasons of technical failure: 3 patients with Bismuth type II or III which were not suitable for placement of radiofrequency ablation probe, 2 patients with severe respiratory distress, 2 patients with failed cannulation due to benign severe papillary fibrosis.

^cCause of death: hemorrhagic shock.

으로 유지할 수 있기 때문에 조기 병변의 일차 치료 이외에도, 국소 진행 또는 전이성 종양의 이차 치료 개념으로 기능을 보전하고 증상 완화를 기대할 수 있는 방법으로 사용될 수 있다. 특히 고령 압의 증가, 비침습적인 치료 방법 선호 그리고 삶의 질에 대한 관심이 증시되는 최근 의료환경의 변화를 고려하면, 악성 담관 협착 환자의 개인별 맞춤 치료를 위해서 다양한 관강내 국소 치료 방법의 올바른 이해와 적용이 필요하다.

중심 단어: 내시경역행체담관조영술, 고주파 소작, 담관암, 췌장암

REFERENCES

1. Cho JH, Jeon TJ, Park JY, et al. Comparison of outcomes among secondary covered metallic, uncovered metallic, and plastic biliary stents in treating occluded primary metallic stents in malignant distal biliary obstruction. *Surg Endosc* 2011;25:475-482.
2. Itoi T, Isayama H, Sofuni A, et al. Evaluation of effects of a novel endoscopically applied radiofrequency ablation biliary catheter using an ex-vivo pig liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:543-547.
3. Cho JH, Lee KH, Kim JM, Kim YS, Lee DH, Jeong S. Safety and effectiveness of endobiliary radiofrequency ablation according to the different power and target temperature in a swine model. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:521-526.
4. Alis H, Sengoz C, Gonenc M, Kalayci MU, Kocatas A. Endobiliary radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:423-427.
5. Dolak W, Schreiber F, Schwaighofer H, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: a nationwide retrospective study of 84 consecutive applications. *Surg Endosc* 2014;28:854-860.
6. Figueroa-Barojas P, Bakhru MR, Habib NA, et al. Safety and efficacy of radiofrequency ablation in the management of unresectable bile duct and pancreatic cancer: a novel palliation technique. *J Oncol* 2013;2013:910897.
7. Laleman W, van der Merwe S, Verbeke L, et al. A new intraductal radiofrequency ablation device for inoperable biliopancreatic tumors complicated by obstructive jaundice: the IGNITE-1 study. *Endoscopy* 2017 Jul 21 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-113559>.
8. Laquiere A, Boustière, C, Leblanc S, Penaranda G, Désilets, E, Prat F. Safety and feasibility of endoscopic biliary radiofrequency ablation treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Endosc* 2016;30:1242-1248.
9. Sharaiha RZ, Natov N, Glockenberg KS, Widmer J, Gaidhane M, Kahaleh M. Comparison of metal stenting with radiofrequency ablation versus stenting alone for treating malignant biliary strictures: is there an added benefit? *Dig Dis Sci* 2014;59:3099-3102.
10. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011;73:149-153.
11. Strand DS, Cosgrove ND, Patrie JT, et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2014;80:794-804.
12. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, et al. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:13-19.
13. Prat F, Lafon C, De Lima DM, et al. Endoscopic treatment of cholangiocarcinoma and carcinoma of the duodenal papilla by intraductal high-intensity US: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:909-915.
14. Fletcher MS, Brinkley D, Dawson JL, Nunnerley H, Williams R. Treatment of hilar carcinoma by bile drainage combined with internal radiotherapy using 192iridium wire. *Br J Surg* 1983;70:733-735.
15. Kuvshinoff BW, Armstrong JG, Fong Y, et al. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy. *Br J Surg* 1995;82:1522-1525.
16. Isayama H, Tsujino T, Nakai Y, et al. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:2364-2370.
17. Bae BC, Yang SG, Jeong S, et al. Polymeric photosensitizer-embedded self-expanding metal stent for repeatable endoscopic photodynamic therapy of cholangiocarcinoma. *Biomaterials* 2014;35:8487-8495.
18. Kallis Y, Phillips N, Steel A, et al. Analysis of endoscopic radiofrequency ablation of biliary malignant strictures in pancreatic cancer suggests potential survival benefit. *Dig Dis Sci* 2015;60:3449-3455.
19. Sharaiha RZ, Sethi A, Weaver KR, et al. Impact of radiofrequency ablation on malignant biliary strictures: results of a collaborative registry. *Dig Dis Sci* 2015;60:2164-2169.