

원발성 폐암에서 냉동수술의 치료 효과

정원재* · 김광택** · 이은주** · 이성호** · 강문철** · 정재호** · 함수연*** · 조성범***

Effects of Cryosurgery in Primary Lung Cancer

Won-Jae Jung, M.D.*, Kwang-Taik Kim, M.D.**, Eun Jue Yi, M.D.**, Sung-Ho Lee, M.D.**,
Moon Chul Kang, M.D.**, Jae-Ho Chung, M.D.**, Soo Yeoun Ham, M.D.***, Sung Bum Jo, M.D.***

Background: Cryosurgery has been used to treat primary malignant pulmonary tumors at our institute since November 2004. In this study we analyzed our treatment results and complication rates. **Material and Method:** A retrospective study using medical charts and imaging data was conducted involving 17 patients with a total of 17 malignant pulmonary tumors who were treated between November 2004 and March 2007. Fourteen patients were males and 3 were females. The median age of the patients was 64 years (range, 54~77 years). The average size of the tumors was 48.8 mm (range, 36~111 mm) in diameter. The patients were followed with chest CT scans 7 days, 1 month, 3 months, and 6 months postoperatively. PET scans were obtained between 6 and 9 months postoperatively. The treatment response was analyzed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria. **Result:** Six months after treatment, 6 tumors (35.3%) showed a complete response, 4 (23.5%) had a partial response, 3 (17.6%) had stable disease, and 4 (23.5%) showed disease progression. In tumors <4 cm in diameter, a complete response was reported in 50% of the tumors. A χ^2 -test showed that in tumors <4 cm in diameter, the p-value for results better than a partial response was 0.034. With respect to procedural complications, there was 1 case of blood-tinged sputum which resolved spontaneously within 1 or 2 days, a spontaneously relieved case of subcutaneous emphysema, and 1 patient with a fever. There were no mortalities and the average hospital stay was 6.3 days. **Conclusion:** The effects of cryosurgery on primary lung cancer is greatest in patients with small tumors. Considering the facts that cryosurgery is minimally invasive, has a low complication rate, and can be performed repetitively, we believe that it may play an important role in the treatment of high risk lung cancer patients.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:201-205)

Key words: 1. Lung
2. Lung neoplasms
3. Cryosurgery

서 론

최근 폐암 발생률의 증가와 높은 사망률로 인해 효과적인

인 폐암 치료법 개발이 주요 관심이 되고 있다. 조기 암의 경우 수술 절제가 가장 효과적이며, 장기 생존율의 향상을 보였으나 진행 암인 경우에는 최근 개발된 항암요법과

*고려대학교 의과대학 안산병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea Ansan Hospital, Korea University College of Medicine

**고려대학교 의과대학 안암병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea Anam Hospital, Korea University College of Medicine

***고려대학교 의과대학 안암병원 영상의학과교실

Department of Radiology, Korea Anam Hospital, Korea University College of Medicine

논문접수일 : 2008년 8월 28일, 심사통과일 : 2009년 1월 2일

책임저자 : 김광택 (136-705) 서울시 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 안암병원 흉부외과

(Tel) 02-920-5369, (Fax) 02-928-8793, E-mail: ktkim@korea.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

방사선 치료에도 불구하고 장기생존 효과는 저조한 상황이다. 특히 근치적 절제가 가능하지만 환자의 폐 기능이 나쁘거나 건강 상태가 불량한 경우, 다른 기저 질환으로 수술적 치료의 적응이 안 되는 경우 다른 치료의 가능성도 여전히 낮은 상태이다. 또한, 진행성 원발암의 치료에 있어 항암제의 투여와 방사선 요법에도 불구하고 종양의 크기가 줄지 않거나 커지는 경우도 많다. 이런 경우 국소암의 절제 방법이 개발되어 적용되고 있으며 그 중 가장 많이 적용되는 방사선 치료가 있으나, 아직 치료 실패율이 높고 1개월 이상의 장기 치료를 필요로 하는 등의 제한이 있다. 냉동 수술은 최근 3세대 냉동 수술 시스템이 개발되어 미세 냉동 침을 사용하여 조직을 급속 냉동시켜 조직의 일정 부위의 세포를 조준하여 사멸시킬 수 있다 [1]. 현재 냉동 수술은 전립선암과 신장암, 유방암, 피부암 등의 치료에 적용되고 있다[2,3]. 이에 저자들은 냉동 치료를 수술적 절제의 대상이 되지 않는 원발성 폐암 환자에 적용하여 항암 화학요법 및 방사선 치료와의 병합치료 또는 단독치료로서 냉동치료의 악성 폐종괴에 대한 국소치료효과 및 이에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 차후 냉동치료의 방향을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

이 연구는 2004년 10월에 본원의 병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 심의를(심의번호 ED0425) 통과하였다. 2004년 11월부터 2007년 3월까지 17명의 환자를 대상으로 17개의 원발성 악성 폐종괴에 대한 냉동치료를 시행한 결과를 의무기록과 영상자료를 이용하여 후향적으로 분석하였다. 피험자 선정기준은 원발성 폐암 환자에서 1) 수술적 절제가 가능하나 수술적 치료를 거부하거나 전신적 상태로 인해 수술이 불가능한 경우(2명), 2) 수술적 절제가 불가능하나 항암치료나 방사선 치료를 받을 수 있지만 이를 환자가 거부하는 경우(7명), 3) 항암화학요법이나 방사선 치료에 반응이 없는 경우(8명)로 정하였다. 제외기준은 1) 경피적 접근이 어려운 중앙부 종괴로서 경피적 접근을 하였을 경우 위험도가 높을 때, 2) 심한 호흡기능장애가 있어 반듯이 눕지 못하거나 휴식시에도 호흡부전이 오는 경우, 3) 심한 기침, 호흡부전이 있어 협조가 잘 안될 경우, 4) 쉽게 교정되지 않는 출혈 경향이 있는 경우로 정하였다. 이 기준에 합당하여 대상환자에 포함되어 시술을 시행한 환자는 남자가 14명, 여자가 3명

이었으며 연령은 중앙값이 64세(범위; 54~77세)였다. 17명의 환자중 4기가 8명, 3B기가 7명, 1기가 1명, 2기가 1명이었다. 세포형은 선암이 9명, 편평세포암이 6명, 대세포암이 2명이었다.

2) 치료 및 평가

냉동시술은 흉강경(4회), 방사선 투시영상(2회), 또는 컴퓨터단층촬영(9회) 등의 보조 하에 시행하였다. 냉동수술 시스템은 SeedNet (SeedNet Gold™ System, GalilMedical Ltd., Israel)을 사용하였고 냉매로 아르곤 가스를 이용하였다. 냉동침은 1.44 mm, sharp tip disposable probe (Galil Medical Ltd., Israel)를 사용하였다. 종양 주변 조직의 온도 변화를 관찰하기 위하여 종양의 가장자리에 1개의 온도측정용 침(Thermal sensor disposable needle, Galil Medical Ltd., Israel)을 삽입하였다. 냉동시술은 20분간의 냉동과 5분간의 수동적 해동(passive thawing)을 2차례 반복하였다. 술후 보강치료로서 항암화학요법을 시행한 환자가 1명, 방사선 치료를 시행한 환자가 1명이 있었다. 국소치료효과 판정을 위해 술후 6개월에 흉부컴퓨터단층촬영을 시행하였고 술후 6개월에서 9개월 사이에 양전자단층촬영을 이용하여 결절 크기의 변화 및 최대 표준흡수량값의 변화를 측정하였다.

3) 치료반응의 평가

RECIST criteria[4]에 의하면, 완전관해(complete response, CR)는 표적병변(target lesions)이 완전히 없어진 상태로 4주 이상 유지되는 경우, 부분관해(partial response, PR)는 표적병변의 장축의 합계가 적어도 30% 이상 감소한 상태가 4주 이상 유지되는 경우로 정의하였다. 진행성 병변(progressive disease, PD)은 표적병변의 장축의 합계가 20% 이상 증가하였거나 새로운 병변이 출현하였을 경우, 무변화(stable disease, SD)는 부분관해에 미치지 못하였거나 진행성 병변만큼 진행하지는 않은 경우로 정의하였다. RECIST criteria에서 완전관해와 부분관해를 치료에 대한 반응이 있는 것으로 판단하였다. 통계적 처리는 SPSS 13.0을 사용하여 Chi-square test를 시행하였으며, p-value < 0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1) 임상적 특징

추적검사로써 흉부전산화단층촬영을 술후 7일, 1개월, 3

Table 1. Response to cryosurgery

	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	Total
Primary Lung ca. Size ≤ 4 cm	5	3	2	0	10
	50.0%	30.0%	20.0%		
Size > 4 cm	1	1	1	4	7
	14.3%	14.3%	14.3%	57.1%	
Total	6	4	3	4	17
	35.3%	23.5%	17.6%	23.5%	

CR=Complete response; PR=Partial response; SD=Stable disease; PD=Progressive disease.

Table 2. Statistical analysis (Pearson χ^2 -test)

	Size ≤ 4 cm vs. Size > 4 cm		Total
	CR+PR (%)	SD+PD (%)	
Size ≤ 4 cm	8 80.0%	2 20.0%	10
Size > 4 cm	2 28.6%	5 50.0%	7
Total	10 58.9%	7 41.1%	17

Size ≤ 4 cm vs. Size > 4 cm; p-value=0.034.

Table 3. Complication of cryosurgery

Blood tinged sputum	1
Subcutaneous emphysema	1
Fever	1

이 1예에서 발생하였으며 한 환자에서 발열이 관찰되었다. 수술관련 사망의 발생은 없었다. 술 후 재원기간은 2~14일로 평균 6.6일이었다. 술 후 1년 생존률은 86.4%였다.

고 찰

개월, 6개월에, 양전자단층촬영을 약 6개월에서 9개월 사이에 각각 시행하였다.

2) 치료반응

총 17개의 nodule 중 완전 관해는 6개(30.0%), 부분 관해는 4개(23.5%), 무변화는 3개(17.6%), 진행성 병변은 4개(23.5%)였다. 부분 관해 이상의 치료효과를 보인 경우는 68.8%였다.

(1) 종괴의 크기에 따른 치료효과의 차이(Table 1, 2): χ^2 -test를 이용한 통계 결과 4 cm를 기준으로 p-value는 0.034로 종괴의 크기가 냉동치료의 효과를 결정짓는 중요한 인자임을 확인하였다. 종괴 직경의 장축 평균이 4 cm 이하인 경우 부분 관해 이상의 효과를 보인 경우가 80.0%로 크기가 작은 경우 냉동치료의 효과가 더 큰 경향을 보였다.

(2) 합병증 및 부작용(Table 3): 술 후 합병증으로는 시술환자 총 17명 중 3명(17.6%)에서 관찰되었고, 혈성 객담을 보인 경우가 1예(5.9%)에서 발생하였으나 술 후 1~3일 내에 자연히 다른 치료 없이 해결되었다. 그 외 피하기종

냉동 시술은 이미 오래 전부터 임상에 사용되어 왔다[5]. 특히 피부조직이나 부인과 종양에서 많이 적용되었고 냉동 기술의 발달로 전립선 암 등에서도 적용되어 좋은 임상 결과를 보여주고 있다[6]. 그러나 폐암에서의 임상적 용은 기관 내 종양의 제거와 같은 일부 암에 국한되어 있으며 폐실질의 종양에 대한 냉동 시술은 아직 활발히 이루어지지 않고 있다[7]. 이는 환기가 되는 폐조직의 특성상 세포파괴의 효과와 시술의 안정성 등에 대한 자료가 부족하며 특히 냉동 시술 시 냉동되는 조직의 범위를 알기가 어렵기 때문이기도 하다[8]. 최근 이성호 등의 동물 실험연구에서 폐조직에 대한 냉동치료 시 폐조직의 가장 주된 조직 변화는 출혈성 괴사 소견이며 냉동 후 5분간의 해동이 이차 냉동 조작 시 폐조직의 냉동 범위를 효율적으로 넓힐 수 있다는 것과 냉동 치료 범위 외의 조직의 손상은 매우 적다는 것을 보고하였다[9].

냉동치료는 극저온을 이용하여 세포를 파괴하는 치료 방법이다. 냉동수술의 기본적인 기전은 얼음결정이 생김으로써 나타나게 된다. 낮은 온도에 세포가 노출되면 먼저 세포 외액에 얼음결정이 생기고 세포 내액에는 여러

고분자 물질로 인하여 얼음결정이 늦게 발생하며 이로 인한 세포 외액과 내액의 삼투압의 차이로 세포가 탈수를 일으키며 단백질 변성을 가져와 세포가 파괴된다. 급속한 온도의 강하는 세포 내액에 얼음결정을 만들고 세포막과 세포조직을 파괴하여 세포의 죽음을 일으킨다. 또 모세혈관이 파괴되어 미세혈류가 차단되고 세포의 허혈을 유발하여 세포를 죽음에 이르게 한다[10,11].

극저온을 이용하는 냉동수술은 1960년대부터 액체질소를 이용하여 조직을 냉동 치료하는 방법으로 사용되기 시작하였다. 액체질소를 이용하는 방법은 온도조절이 안되고 다루기 힘들며 심부조직의 치료에 한계가 있었다. 1990년대에 들어와서 의료공학의 발달로 저침습으로 심부조직의 암을 치료할 수 있는 냉동수술시스템으로 발전하고 있다. 줄-톰슨 효과(Joule-tompson effect)에 기초한 장비가 개발되면서 가스를 이용하여 냉동치료를 할 수 있으며 보다 안전하고 무균조작이 손쉬워졌다. 이러한 장비는 온도의 범위조절이 가능하고 냉동침의 두께가 얇아지면서 심부조직의 치료가 용이하다. 조직의 심부에 경피적 방법을 이용한 냉동치료로 임상적으로 사용이 증가하고 있으며 특히 전립선암, 신장암, 간암, 골수암 등의 치료에 많은 예가 사용되고 있지만 아직까지 폐조직에서는 사용 예가 제한적이었다. Maiwand 등[12]과 Maiwand와 Asimakopoulos 등[13]이 기관지 폐색을 일으킨 폐암의 치료에 증상완화를 목적으로 경기관지 내시경을 이용하여 냉동수술로 기관지 폐색부위를 효과적으로 치료한 결과를 발표하였고 최근에 전이성 폐암의 치료에 개흉술로 폐실질 내의 종양에도 적용하였다고 보고하고 있다[14].

냉동절제술에서 냉동침 주위에 만들어지는 냉각부위는 직경 2 cm 정도로 제한되며 냉동침으로부터 거리가 멀어질수록 온도가 증가하므로 어느 범위 이상에서는 암세포 사멸효과를 얻을 수 없다. 효과적인 암의 사멸온도는 -40°C 정도로 보고하고 있고, 냉동침의 효과적 치료범위는 직경 2 cm로 정확한 냉동침의 위치를 설정하는 것이 매우 중요하다. 냉동침의 위치 설정을 위하여 개흉술 또는 흉강경 및 여러 영상학적 장비를 사용할 수 있다. 실시간 영상을 이용하여 수술을 하는 방법이 가장 편리하며 이를 위하여 실시간 컴퓨터 촬영이나 방사선 조영술을 이용한다. 실시간 컴퓨터 촬영은 기계의 비용이 고가이며 기술자와 환자에게 과다한 방사선 노출의 위험성이 있으나 정확한 부위와 영상을 얻을 수 있다. 방사선 조영술은 간편하며 접근성이 좋고 방사선 노출이 적으나 부위에 따라 사용을 못하는 경우가 많다.

냉동치료의 장점은 비침습적이며 통증이 거의 없고 재치료가 가능하기 때문에 수술고위험군, 재발환자, 치료저항이 있는 환자 등에서 국소암 치료로서 적용될 수 있다는 점이다. 외부 영상을 통하여 위치를 파악하고 경피적 방법으로 표적부위만을 공략하기 때문에 주변조직의 손상이 거의 없으며 심폐기능에 큰 위험을 주지 않는다. 또한 환자가 느끼는 통증이 거의 없어 안정적인 시술이 가능하며 환자가 편안해 한다. 처음 치료 후에도 치료를 한 부위나 다른 부위에도 여러 번의 추가적 치료가 가능하다.

냉동치료는 시술 시 중요 혈관이나 장기 등에 대한 직접적 손상만 피한다면 안전한 술기라고 판단되며 시술에 대한 환자의 저항도 거의 없으며 안정제 및 진통제 등의 시술 전 전처치 등을 통해 환자의 충분한 협조를 구할 수 있다.

4 cm 이하의 종괴에 대한 완전관해율이 50.0%로 부분관해를 포함하면 80.0%로 반복적 수술을 시행한다면 근치적 절제의 대상이 안 되는 조기 폐암환자도 냉동 치료의 적응 대상으로 할 수 있다고 판단된다. 특히, 수술고위험군, 재발환자, 치료저항이 있는 환자 등 제한된 상황에서 국소치료의 한 방법으로서 자리매김을 할 수 있으리라 판단된다.

결 론

이상의 연구 결과에서 원발성 폐암을 냉동수술로 치료할 경우 특히 장경 평균이 4 cm 이하인 종양에서 좋은 효과를 기대할 수 있다는 것을 확인할 수 있었으며, 냉동 수술이 비침습적이며 합병증이 경미하고 반복 치료가 가능하다는 점에서 수술 고위험 환자군의 폐암 치료에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Han KR. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. J Urol 2003;170:1126-30.
2. Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J. Transrectal ultrasoundguided percutaneous radical cryoablation of the prostate. Cancer 1993;72:1291-9.
3. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. Dermatol Surg 2004;30:297-300.
4. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) criteria: implications for diagnostic

- radiologists. Br J Radiol 2001;74:983-6.
5. Gage AA. *History of cryosurgery*. Semin Surg Oncol 1998; 14:99-109.
 6. Eschenbach A, Babaian J, Evans R. *Technique of cryosurgery of the prostate*. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:127-34.
 7. Maiwand MO, Evans JM, Beeson JE. *The application of cryosurgery in the treatment of lung cancer*. Cryobiology 2004;48:55-61.
 8. Onik G, Gilbert J, Hoddick W, et al. *Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model*. Am J Roentgenol 1985;144:1043-7.
 9. Kim KT, Chung BK, Lee SH, et al. *Cryosurgery of lung with 2.4 mm cryoprobe: an experimental in vivo study of the cryosurgery in canine model*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:520-6.
 10. Gage AA, Baust J. *Mechanism of tissue injury in cryosurgery*. Cryobiology 1998;37:171-86.
 11. Veth R, Schreuder B, Beem H, Pruszczynski M, Rooy J. *Cryosurgery in aggressive, and low-grade malignant bone tumours*. Lancet Oncol 2005;6:25-3.
 12. Maiwand MO. *The role of cryosurgery in palliation of tracheobronchial carcinoma*. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15:764-8.
 13. Maiwand MO, Asimakopoulos G. *Cryosurgery for lung cancer: clinical results and technical aspects*. Technol Cancer Res Treat 2004;3:143-50.
 14. Maiwand MO, Glynne-Jones R, Chamber J, Asimakopoulos G. *Direct cryosurgery for inoperable metastatic disease of the lung*. Ann Thorac Surg 2006;81:718-21.

=국문 초록=

배경: 2004년 11월 저자들이 국내에서는 처음으로 냉동치료를 시작한 이후 원발성 폐암에 대한 냉동수술의 국소 치료 효과를 분석하여 그 효과와 합병증 등을 분석하여 차후 냉동치료의 방향을 살펴보고자 하였다. 대상 및 방법: 2004년 11월부터 2007년 3월까지 17명의 환자를 대상으로 17개의 악성 폐종괴에 대한 냉동치료를 시행한 결과를 의무기록과 영상자료를 이용하여 후향적으로 분석하였다. 남자가 14명, 여자가 3명이었으며 연령은 중앙값이 64세(범위; 54~77세)였다. 폐종괴의 평균 직경(장경)은 48.8 mm (범위; 36~111 mm)였다. 추적검사로써 흉부전산화단층촬영을 술후 7일, 1개월, 3개월, 6개월에, 양전자단층촬영을 약 6개월에서 9개월 사이에 각각 시행하여, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 기준을 이용하여 분석하였다. 결과: 술후 6개월에 시행한 흉부전산화단층촬영 및 술후 6개월에서 9개월 사이에 시행한 양전자단층촬영을 기준으로 17명의 원발성 폐암 환자 중 6명(35.3%)은 완전관해를, 4명(23.5%)은 부분관해를, 3명(17.6%)은 무변화를, 4명(23.5%)은 진행성 병변을 보였다. 직경 4 cm 이하의 10명의 원발성 폐암에서 5명(50.0%)은 완전관해를, 3명(30.0%)은 부분관해를, 2명(20.0%)은 무변화를 보였다. 4 cm 이상의 경우는 부분관해 이상이 2명(11.8%), 무변화 및 진행성 병변이 5명(29.4%)로 통계상 뚜렷한 차이를 보였다(χ^2 -test; p-value=0.034). 술후 합병증으로는 소량의 혈성객담이 1예에서 발생하였으나 술후 1~2일째 소실되었고 자연 소실된 피하기종이 1예 그리고 발열이 있었던 환자가 1명 있었다. 시술과 관련한 사망은 없었다. 냉동 치료 후 평균재원일수는 6.3일이었다. 결론: 이상의 연구 결과에서 원발성 폐암을 냉동수술로 치료할 경우 특히 장경의 평균이 4 cm 이하인 종양에서 좋은 효과를 기대할 수 있다는 것을 알 수 있다. 냉동 수술이 비침습적이며 합병증이 경미하고 반복 치료가 가능하다는 점에서 수술 고위험 환자군의 폐암 치료에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 1. 폐
2. 폐암
3. 냉동수술