

REVIEW ARTICLE

악성 담관 협착에서 내시경적 담관내 고주파 소작술의 최신 지견

조재희, 장성일, 도민영, 이동기
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과

Recent Updates on Endoscopic Retrograde Cholangiography-guided Intraductal Radiofrequency Ablation for Malignant Biliary Stricture

Jae Hee Cho, Sung Ill Jang, Min Young Do and Dong Ki Lee

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant biliary strictures are caused by pancreatobiliary cancer and other metastatic malignancies. Most of them are unresectable at diagnosis with a dismal prognosis. Various new ablation methods have been introduced. Of them, ERCP-guided intraductal radiofrequency ablation (ID-RFA) appears to be the most promising minimally invasive endoscopic treatment by delivering a high-frequency alternating current to the target tissue, leading to coagulative necrosis. Thus far, many studies have provided evidence that ERCP-guided ID-RFA is a safe, feasible, and effective treatment modality for stent patency and overall survival. Compared to other ablation treatments, ERCP-guided ID-RFA has several advantages, including ease of delivery, controlled application of thermal energy, low cost, and fewer systemic side effects with an acceptable safety profile. Therefore, ERCP-guided ID-RFA can be considered an adjunctive treatment for the palliation of unresectable malignant biliary strictures. On the other hand, the decision of local ablation treatment should be individualized by multidisciplinary team support due to the lack of comparative studies. (**Korean J Gastroenterol 2021;78:205-212**)

Key Words: Radiofrequency ablation; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Intraductal carcinoma; Biliary tract neoplasms; Jaundice

서론

고주파 소작술(radiofrequency ablation, RFA)은 전기에너지를 이용해 생체조직에 열을 발생시켜 조직 괴사를 일으키는 국소 치료법으로 바렛 식도, 부정맥과 같은 양성 질환부터 간암, 신장암 등의 다양한 악성 질환에서 이용된다. 일반적인 고형암에서는 외과적 절제술이 가장 효과적인 치료법이지만, RFA는 수술이 어려운 간암 및 신장암 등에서 최소 침습 치료법으로 근치적 수술과 유사한 성적을 보일 수 있다.¹ 악성 담관 협착(malignant biliary stricture)은 담관암, 췌장암, 담낭

암, 바터팽대부암 등의 악성 종양과 전이성 암으로 인해 발생하는 간의 담관의 협착으로 황달이 발생하기 이전에는 진단이 어렵다. 이런 이유로 악성 담관 협착 환자는 내원 당시에 수술이 불가능한 진행된 병기로 진단되거나, 수술이 가능한 경우에도 황달 및 간기능 저하로 수술이 지연되는 경우가 흔하다.² 최근 보다 효과적인 치료를 위해서 다양한 국소 치료법이 도입되었는데, 내시경역행담췌관조영술(ERCP) 유도하 담관내 고주파 소작술(intraductal radiofrequency ablation, ID-RFA)은 각광받는 국소 치료법으로 활발하게 이용되고 있다.^{3,4} 본 고에서는 다양한 국내 연구와 해외 연구 결과를 소개하면서

Received August 18, 2021. Accepted August 25, 2021.

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 장성일, 06273, 서울시 강남구 언주로 211, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 소화기내과

Correspondence to: Sung Ill Jang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: aerojsi@yuhs.ac, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4937-6167>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

악성 담관 협착에서 ID-RFA의 안전성, 효과 그리고 적응증 등에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1. 고주파 소작술 원리(principles of RFA)

RFA는 효과적인 최소 침습적 치료 방법이다. 고주파 교류 전류를 가하여 암세포 내부에 이온 불안정(ionic agitation)을 유발하면서 마찰열을 발생시키고, 수분을 기화(evaporation) 시키면서 종양 부위의 응고 괴사(coagulation necrosis), 단백질 변성(protein denaturation) 그리고 항암 면역 반응을 유도한다.^{2,5} RFA 에너지는 고주파 전류의 전압과 소작 시간에 비례하여 커지고 전극과 병소 간의 거리가 멀어지면 반비례하여 감소한다. 보통 50°C 이상의 마찰열은 세포벽 파괴와 단백질 변성을 통해 비가역적 세포 손상을 유도하지만, 100°C 이상의 고온은 RFA 카테터 팁 주변 조직에 응고체(coagulum)를 형성하고 전류의 저항을 높이기 때문에 오히려 RFA의 효율을 떨어뜨린다.⁶ 이런 이유로 최근에는 RFA 카테터 내부에 냉각수를 관류시키거나, 온도 센서를 결합하여 RFA 시술 동안 적정 온도를 유지하는 방법이 도입되어 사용되고 있다. 또한 RFA 시 열 배출 현상(heat sink phenomenon)이 발생할 수 있는데, 이는 병변 주위 혈관의 냉각 효과로 조직내 온도 하강 효과가 발생하면서 치료 효과가 떨어지는 현상으로, 혈관과 인접한 부위의 RFA는 주의가 필요하다. RFA는 발생 방법에 따라 단극형(monopolar)과 양극형(bipolar) 두 가지 방식으로 나뉘는데, 고형암에 사용되는 일반적인 RFA는 접지 패드(grounding pad)를 신체 부위에 부착하고 RFA 전극을 병변 부위에 위치시키면서 에너지를 전달하는 단극형 기기이고, ERCP 유도하 ID-RFA는 카테터에 복수의 전극을 부착시켜 두 전극 간의 고주파를 이용하는 양극형 기기이다.

2. 내시경역행담관조영술 유도하 담관내 고주파 소작술 (ERCP-guided ID-RFA)

담관내 RFA는 ERCP 또는 경피적담관배액술/담관경을 통해 유도철사(guidewire)를 담관내 위치시키고 이후에 RFA 카테터를 삽입하면서 시행한다. 현재까지 상용화 되어 있는 RFA 카테터는 Habib Endo-HBP™ (Boston scientific, Marlborough, MA, USA)와 endoluminal radiofrequency ablation (ELRA) RFA catheter™ (Starmed, Goyang, Korea)가 있다. Habib Endo-HBP™ 카테터는 1.8 m 길이의 8-Fr (2.6 mm) 양극형 카테터로 2개의 8 mm 전극이 8 mm 간격으로 선단부에 위치하고 유도철사(guidewire)를 따라서 ERCP 십이지장경 내로 삽입될 수 있다.⁷ Habib Endo-HBP™ ID-RFA의 적절한 설정값은 다양한 연구에서 제안되었지만,

일본의 *ex-vivo* pig liver를 이용한 전임상 동물 실험에서는 7-10 W, 120초 ID-RFA 시술의 안전성을 보고하였고,⁸ 임상적으로는 7-10 W, 90초 ID-RFA 설정값이 가장 흔하게 이용된다. ELRA RFA 카테터는 국내 기술로 개발된 제품으로 1.75 m 길이의 7-fr 구경 양극형 카테터로 11 mm, 18 mm, 22 mm, 33 mm의 4가지 다양한 길이 형태가 있다(Fig. 1). Habib Endo-HBP™와 가장 큰 차이점은 내부에 온도 센서가 결합되어 있어, RFA 시술 중에 선단부의 온도를 측정하여 설정 온도 이상으로 측정되면 RFA가 자동적으로 중단되면서 과열을 방지하는 온도 조절(temperature controlled) 기능이다. 안전하고 효과적인 ID-RFA를 위해서는 적절한 ELRA RFA 설정값이 필요하고, 저자 등은 *in vivo* 전임상 동물 실험을 통해 7-10 W, 120초, 목표 온도 80°C RFA 설정의 안정성을 보고하였으며 추가적인 연구를 통해 담관의 위치를 세분화하여 원위부 총담관에서는 7-10 W, 80°C, 120초의 설정, 반면에 간문부 주위의 담관에서는 가급적 짧은 ELRA RFA 카테터를 이용하면서 7 W, 80°C, 60-120초의 설정이 적합함을 제시하였다.⁹⁻¹¹

RFA는 가시적으로 치료 범위를 확인할 수 없는 단점이 있기 때문에 실제 ID-RFA 치료 이후 담관내 괴사 정도 및 효과 범위를 예측하기 위한 추가적인 전임상 동물 실험 연구도 진행되었다. Habib Endo-HBP™ RFA의 경우는 *in vitro* 돼지 담관에서 괴사 깊이가 2.6-4.1 mm로 확인되었고, 저자 등의 ELRA RFA 카테터를 이용한 *in vivo* 전임상 동물 실험에서는 80°C 7-10 W, 120초의 RFA 설정에서 minipig 정상 담관에서 조직내 괴사 깊이는 1.7-4.3 mm로 측정되었다.⁹ 사실 두 종류의 RFA 카테터 모두 ID-RFA 시술 방법은 대동소이하다. 먼저 ERCP로 유도철사를 담관내 삽입하고 투시방사선 하에서 병변 부위를 확인하고 RFA 카테터의 전극 부위를 위치시킨다. ID-RFA 시술은 권고되는 RFA 설정값을 사용하고, 만약 길이가 긴 병변이라면 ID-RFA를 겹쳐서 반복 시행한다. 이후에 풍선 카테터를 이용해 소작된 괴사 조직을 제거하면서 담관조영술을 시행하고 천공 및 합병증 여부를 감별한다. ID-RFA 이후 일시적인 부종으로 협착이 악화되거나, 장기적으로는 섬유화가 발생하여 후기 협착이 발생하기 때문에,¹⁰ 적절한 담즙 배액을 위해서는 시술 이후 플라스틱 또는 자가 팽창형 금속 스텐트(self expandable metallic stent, SEMS)를 추가적으로 삽입하는 것이 필요하다(Fig. 2).

3. 담관내 고주파 소작술 안전성(safety of ID-RFA)

RFA의 절대 금기증은 심장박동기, 임신 및 응고장애 등이지만, 대부분의 악성 담관 협착 환자에서 ID-RFA는 큰 어려움이 없이 시행할 수 있는 치료법이다. 다만 ID-RFA는 다양한 합병증의 위험성이 있기 때문에 항상 시술에 주의가 필요한데, 기존 문헌에서는 비록 소규모 연구가 대부분이지만 부

작용 발생률이 약 1-20%로 보고된다.^{12,13} 가장 흔한 부작용은 경미한 담관염과 췌장염이지만,³ 간혹 간경색(hepatic infarction), 혈액담즙증(hemobilia), 간농양, 패혈증, 문맥 혈전증, 사망 등의 심각한 부작용이 발생할 수 있다.¹⁴⁻¹⁶ 그러나

최근 안전하고 효과적인 ID-RFA의 기계적 설정값이 제시되고 다양한 시술 경험이 쌓이면서 중증 부작용의 빈도는 점차 감소하는 것으로 생각된다.^{11,17-19}

ID-RFA의 안정성에 대해서 고려해야 할 또 한 가지 내용은

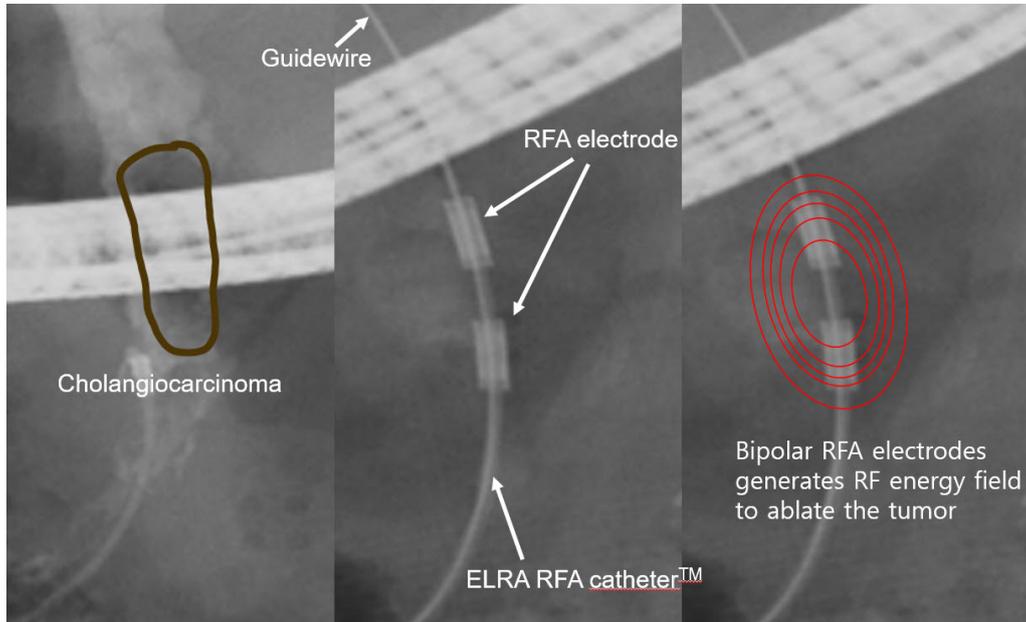


Fig. 1. Schematic diagram of endoscopic retrograde cholangiography-guided intraductal radiofrequency ablation. RFA, radiofrequency ablation; ELRA, endoluminal radiofrequency ablation.

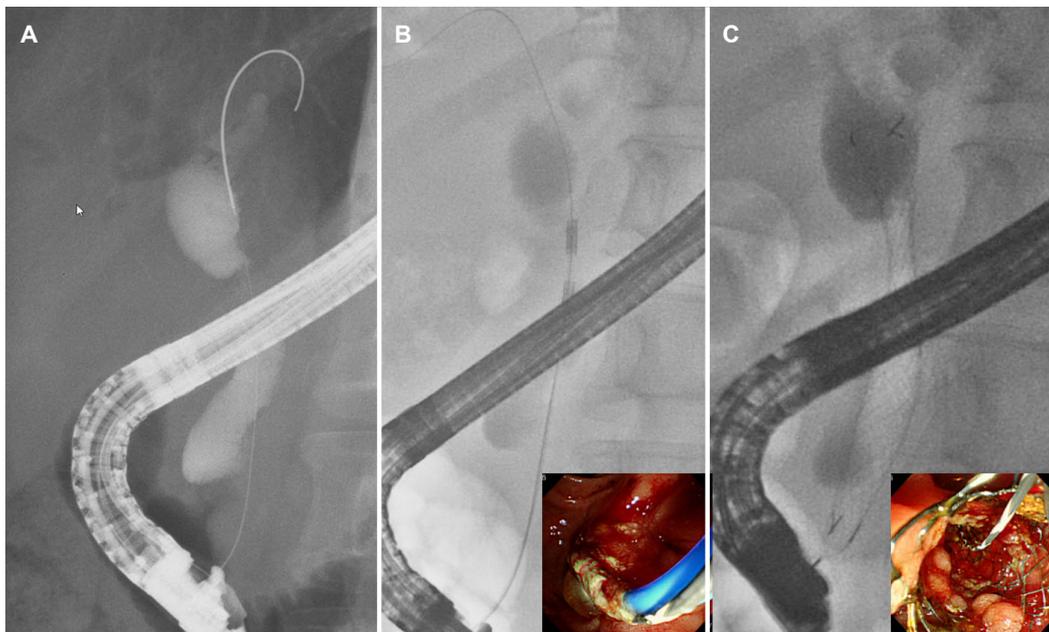


Fig. 2. Endoscopic retrograde cholangiography (ERCP)-guided intraductal radiofrequency ablation (ID-RFA). (A) Cholangiogram showing intraductal filling defects in the common bile duct. (B) ERCP-guided ID-RFA (80°C, 10 W for 120 sec) was performed using the endoluminal radiofrequency ablation RFA catheter® (Starmed, Goyang, Korea). An endoscopic image showed the ablated tumor tissue after balloon retrieval. (D) At the end of the procedure, a biliary self-expanding metal stent was placed in the post-RFA stricture site after ID-RFA.

Table 1. Results of ERCP-guided ID-RFA in Pancreatobiliary Tumor

Study	Patients No.	Diagnosis	Type of stents	Median stent patency (days)	Median survival (months)	Median No. of RFA	Adverse events No. (%)
Steel et al. (2011) ²¹	22	BDC 6 PDAC 16	Uncovered SEMS 21	114	NA	2	4/21 (18.2) Cholecystitis 2 Pancreatitis 1 Rigor 1
Figuerola-Barojas et al. (2013) ²²	20	BDC 11 PDAC 7 Others 2	Uncovered SEMS 1 Partially/fully covered SEMS 13 Plastic stent 6	NA	NA	NA	5/20 (25.0) Pancreatitis 1 Cholecystitis 1 Pain 5
Alis et al. (2013) ²³	17	BDC	Fully covered SEMS 10	270	NA	3	3/10 (30.0) Pancreatitis 2
Dolak et al. (2014) ¹⁵	58	BDC (Klatskin 45) Others 13	SEMS 35 Plastic stent 19	171	10.6	1.4	11/58 (18.9) Liver infarction 1 Hemobilia 3 GB empyema 1 Cholangitis 5 Sepsis 2 Hepatic coma 1 Left bundle branch block 1
Tal et al. (2014) ¹⁴	12	BDC (Klatskin 9) Others 3	Plastic stent 12	NA	6.4	1.5	6/12 (50.0) Hemobilia 4 Mortality 2
Strand et al. (2014) ⁴³	16	BDC (Klatskin 13)	Plastic stent 15 Fully covered SEMS 5 Uncovered SEMS 2	NA	9.6	1.19	NA
Sharaiha et al. (2014) ²⁸	26	BDC 18 PDAC 8	Uncovered SEMS 7 Covered SEMS 8 Plastic stent 11	NA	5.9	NA	5/26 (19.2) Pancreatitis 1 Cholangitis 1 Pain 3
Sharaiha et al. (2015) ¹⁶	69	BDC 45 PDAC 19 GBC 2 Others 4	SEMS 49 Plastic stent 20	NA	11.5	1.4	7/69 (10.1) Pancreatitis 1 Cholecystitis 2 Hemobilia 1 Pain 3
Kallis et al. (2015) ²⁴	23	Unresectable PDAC	Uncovered SEMS 23	324	7.5	NA	2/23 (8.7) Hyperamylasemia 1 Cholangitis 1
Laquière et al. (2016) ²⁵	12	BDC (Klatskin 12)	SEMS or plastic stent	NA	12.3	1.6	2/12 (16.7) Cholangitis 1 Sepsis 1
Wang et al. (2016) ²⁶	12	BDC 9 Others 3	SEMS or plastic stent	125	7.7	1.67	1/12 (8.3) Pancreatitis 1
Schmidt et al. (2016) ²⁷	14	BDC 14 Others 2	SEMS or Plastic stent	NA	NA	2.2	4/14 (28.6) Cholangitis 2 Liver abscess 2
Laleman et al. (2017) ¹⁷	18	PDAC 7 BDC (Klatskin 11)	SEMS or Plastic stent	110	7.6	1	6/18 (30.0) Cholangitis 4 Pancreatitis 2
Yang et al. (2018) ¹⁸	32	BDC (Distal 22, Klatskin 10)	Plastic stent	195	13.2	NA	2/32 (6.3) Cholangitis 2
Lee et al. (2019) ¹⁹	30	BDC 19 PDAC 9 GBC 2	Uncovered SEMS 10 Covered SEMS 20	236	12.8	NA	3/30 (10.0) Pancreatitis 2 Cholangitis 1

Table 1. Continued

Study	Patients No.	Diagnosis	Type of stents	Median stent patency (days)	Median survival (months)	Median No. of RFA	Adverse events No. (%)
Kim et al. (2019) ¹¹	11	BDC (Klatskin 8) GBC 2 Others 1	Uncovered SEMS 10 Plastic stent 1	91	NA	4 (2-8)	6/11 (50.0) Pancreatitis 1 Post-procedural fever 5
Bokemeyer et al. (2019) ³⁶	32	BDC (Distal 1, Klatskin 23) PDAC 2 GBC 2 Others 4	SEMS or Plastic stent	NA	11.4	1.68	10/32 (31.3) Cholangitis 6 Pancreatitis 2 Intestinal perforation 1 Pneumothorax 1
Hu et al. (2020) ³⁴	23	Ampullary cancer 23	SEMS or Plastic stent	NA	36.0	2.26	4/23 (7.7) Mild pancreatitis 1 Bleeding 1 Late distal biliary stenosis 2
Gao et al. (2021) ³³	87	BDC (Klatskin 69) Ampullary cancer 18	Plastic stent	NA	14.3	1	24/87 (27.6) Pancreatitis 4 Bleeding 1 Cholangitis 10 Cholecystitis 9
Yang et al. (2020) ³⁵	38	BDC (Distal 26, Klatskin 12)	Plastic stent	168	11.0	1	4/38 (10.5) Cholangitis 2 Pancreatitis 1 Bleeding 1
Xia et al. (2021) ³⁰	124	BDC (Distal 10, Klatskin 69) GBC 12 PDAC 8 Others 25	SEMS 58 Plastic stent 66	NA	9.5	1.4	23/124 (18.5) Pancreatitis 11 Cholangitis 8 Cholecystitis 6 Bleeding 2 Perforation 1
Kong et al. (2021) ²⁹	150	BDC (Klatskin 76) PDAC 37 GBC 11 Others 26	SEMS	336	12.3	1.51	113/150 (75.3) Bleeding 71 Pancreatitis 5 Pain 76 Heart failure attack 2 Bile leak 4 Recurrent biliary infection 23

ERCP, endoscopic retrograde cholangiography; ID-RFA, intraductal radiofrequency ablation; BDC, bile duct cancer; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; GBC, gallbladder cancer; SEMS, self-expandable metallic stent.

전임상 동물실험의 정상 대동물 담관과 실제 악성 담관 협착 환자의 담관 간의 ID-RFA 안정성과 효과 차이이다. 저자 등은 지연 수술이 필요한 원위부 담관암 환자 8명을 대상으로 수술 전 ID-RFA (10 W, 80°C, 120초)를 시행 후 수술을 시행하였고, 병리 조직 검사를 통해 실제 악성 담관 협착 환자의 RFA 이후 조직 변화를 확인하였다. 모든 환자는 ID-RFA 이후 수술을 받을 수 있었고, 담관내 RFA 최대 괴사 깊이 중앙값은 4 mm (range 1-6 mm), 효과적인 담관 소작 비율(조직학적 소작 길이/투시 방사선상 RFA 전극 길이)은 중앙값 72% (range 42.1-95.3%)로 확인되었다.²⁰

4. 담관내 고주파 소작술 임상적 유용성(clinical efficacy of ID-RFA)

ID-RFA의 임상 연구는 대부분 소규모 연구 결과들이지만, 최근 다양한 임상 연구가 발표되면서 ID-RFA의 기술적 안전성과 효과가 검증되었다(Table 1).^{11,14-19,21-30} 현재까지 대부분의 연구는 Habib Endo-HBP™ RFA 카테터를 이용하였고, 시술 이후에 다양한 스텐트가 사용되었다. 국내에서 ELRA RFA를 이용한 전향적 다기관 연구¹⁹에서는 30명의 수술 불가능 원위부 담관 협착 환자를 대상으로 ID-RFA 이후 비회피성 SEMS를 삽관하였고, 비록 단일군 연구이기는 하지만 악성 담관 협착에서 ID-RFA 이후 스텐트의 개통 기간은 236일로 효과적인 치료법임을 확인할 수 있었다.

최근 ID-RFA의 긍정적인 치료 효과를 검증하기 위한 여러 비교 연구가 진행되었는데, ID-RFA 이후 스텐트를 삽입한 군과 스텐트 단독 사용군을 비교한 메타분석 연구에서는 ID-RFA군이 생존 기간이 연장됨을 보고하였다(285 days vs. 248 days; $p < 0.001$).³¹ Yang 등¹⁸의 전향적 비교 연구에서는 수술 불가능한 간의 담관암 65명 환자를 대상으로 ID-RFA와 스텐트를 삽입한 경우와 스텐트 단독을 비교하였는데 ID-RFA와 스텐트를 사용한 군이 생존 기간(13.2 ± 0.6 months vs. 8.3 ± 0.5 months; $p < 0.001$), 스텐트 개통 기간(6.8 months vs. 3.4 months; $p = 0.02$)이 향상되어 ID-RFA가 효과적인 치료법임을 제시하였다. 그러나 상기 기술한 두 연구는 해석에 주의가 필요한데, 메타분석은 저품질의 데이터가 포함된 미발표 초록 2개가 분석에 포함되었고, 담관 협착의 부위별 차이와 경피적/내시경 접근법 차이 등의 ID-RFA 치료 효과에 영향을 줄 수 있는 변수가 분석되지 않은 문제점이 있다. 또한 Yang 등¹⁸의 연구도 표본 크기가 작았고 ID-RFA가 과연 어떻게 생존 기간을 연장하는지에 대한 이론적 가설을 설명할 수 없는 문제점이 있다. 반면에 대조적인 ID-RFA 효과 결과도 발표되었는데, 수술 불가능한 악성 담관 협착 48명을 대상으로 진행한 국내 전향적 무작위 2상 연구에서는 ID-RFA와 스텐트를 시행한 군과 스텐트 단독군이 생존 기간과 스텐트의 개통 기간 모두 차이가 없었다(132 days vs. 116 days, $p = 0.44$; 244 days vs. 180 days, $p = 0.28$).³² 이러한 상충되는 결과로 아직도 ID-RFA의 긍정적인 치료 효과는 일반화되지 못하였지만, 최근 Gao 등³³의 절제 불가능한 담관암 및 바터팽대부암 174명의 환자를 대상으로 시행한 전향적 비교 연구에서는 ID-RFA의 치료 효과가 보고되었다. 이 연구에서는 ID-RFA (+stent) 그룹과 스텐트 단독 그룹을 무작위 배정하고 ID-RFA 그룹은 약 3개월 간격으로 ID-RFA를 2차례 반복하였는데, 흥미롭게도 ID-RFA군에서 생존 기간 연장이 확인되었고(14.3 vs. 9.2 months; hazard ratio [HR] 0.49, 95% CI 0.35-0.68; $p < 0.001$), 담관암 하위 분석에서도 마찬가지로 생존 기간의 연장이 확인되었다(13.3 vs. 9.2 months; HR 0.55, 95% CI 0.39-0.77; $p < 0.001$). 아직 완전히 결론 지을 수는 없지만, 최근 연구에서는 ID-RFA의 긍정적인 치료 효과가 보다 더 강조되고 있다.^{29,30,33-35}

5. 담관내 고주파 소작술의 간문부 적용과 병용 치료법(perihilar application and combination therapy of ID-RFA)

ID-RFA는 절제 불가능한 악성 담관 폐쇄에서 매력적이고 효과적인 치료법이지만 담관과 혈관이 복잡한 구조로 구성된 간문부에서는 ID-RFA 관련 합병증의 잠재적 위험성이 더 높다. 간문부 담관암으로 발생한 악성 담관 협착은 치료 방법이 제한적이기 때문에 ID-RFA 치료는 효과적인 추가 치료법으

로 기대되지만 아직 이에 대한 연구는 부족하다. 간문부 담관은 간동맥과 매우 가깝게 위치하고, ID-RFA 시 혈관 손상이 유발될 가능성이 높고, 이런 이유로 담관 협착 부위의 위치에 따라 ID-RFA는 개별적인 접근이 필요하다. 저자 등은 전임상 대동물실험을 통해 6마리 minipig 간문부 담관에서 ID-RFA를 시행하였는데, 이 중 10 W, 120초, 75-80°C ID-RFA를 시행한 4마리는 천공, 2마리는 간동맥 손상이 발생하였고, 11 mm ELRA RFA (7 W, 60초, 80°C)를 시행한 2마리는 부작용이 발생하지 않았다.¹¹ 상기 연구의 결과를 토대로 간문부 주위 담관에서는 11 mm의 짧은 ELRA RFA 카테터를 이용하여 7W, 80°C ID-RFA를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 또한 Habib Endo-HBP™는 24 mm의 카테터로 비교적 길기 때문에 각도가 많이 꺾이는 간문부 담관에서는 적합하지 않고, ELRA RFA 카테터는 11 mm 길이의 짧은 RFA 카테터를 사용할 수 있어 간문부에서 좀 더 안전하고 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 최근 간문부 ID-RFA의 다양한 결과가 보고되고 있지만,^{33,36} 간문부 담관에 대한 연구는 아직 부족하기 때문에 ID-RFA의 스텐트 개통 기간 연장과 생존 기간 향상 여부를 검증하기 위해서는 추가적인 잘 설계된 임상 연구가 필요하다.

또 다른 흥미로운 주제는 항암제와 ID-RFA의 복합 효과이다. ID-RFA의 국소 치료 효과와 항암 치료의 전신 효과는 상승 작용을 통해 향상된 치료 성적을 보일 수 있다. 최근 발표된 국소 진행성 간의 담관암 환자 174명을 대상으로 S-1 항암제와 ID-RFA 병합한 치료군과 ID-RFA 단독 치료군을 비교한 전향적 다기관 연구에서는 항암제 병용 ID-RFA군이 보다 긴 생존 기간과 스텐트 개통 기간을 보였다(16.0 vs. 11.0 months; $p < 0.001$ and 6.6 vs. 5.6 months; $p = 0.014$, respectively).³⁵ 비록 S-1이 국내에서 인정되고 있는 담관암의 일차 항암 치료제가 아니고, 항암제가 기본적으로 필요한 환자들에서 ID-RFA만 시행한 문제점이 있지만, 이 연구는 ID-RFA와 항암 병용 치료법을 통해 보다 효과적인 치료가 이루어질 가능성을 제시하고 있다.

6. 고주파 소작술의 새로운 확장 적응증(expansion of new indications for ID-RFA)

ERCP 유도 ID-RFA의 적응증은 고식적인 악성 담관 협착 외에도 최근 바터팽대부암 및 SEMS 폐쇄의 치료법으로 확장되고 있다. 내시경 유도 절제술 후 잔류(residual) 또는 재발성(recurrent) 바터팽대부 선종에서 ID-RFA는 보조적인 치료법으로 효과가 알려져 있고,³⁷⁻⁴⁰ 비록 후향적 연구이기는 하지만 수술 불가능한 바터팽대부암에서 ID-RFA가 종양을 소작하여 제거할 수 있음이 보고되어 다양한 바터팽대부 병변에서 ID-RFA 적용이 시도되고 있다.³⁴ 또한, 일차 담즙 배액을 위

한 SEMS 사용 후 재협착이 발생한 경우 스텐트 안쪽의 종양 성장(tumor ingrowth) 부위에 추가적인 ID-RFA를 시행하여 스텐트 개통을 시도하는 실험적인 연구가 시도되고 있으며, 일부 환자에서는 스텐트 내(in stent) ID-RFA가 안전하고 유용한 것으로 보고되었다.^{41,42}

결 론

고령 압의 증가, 비침습적인 치료 방법 선호 그리고 삶의 질이 증시되는 최근 의료 환경의 변화로 인해 악성 담관 협착 환자에서 ID-RFA, 광역동 치료(photodynamic therapy) 등의 다양한 국소 소작 치료법은 각광받고 있는 효과적인 치료법이다.⁴³ 특히 이전에는 ERCP 유도하 ID-RFA가 악성 담관 폐쇄에서 담즙 배액을 효율적으로 유지할 수 있기 때문에 주로 진행성 담관암의 완화 치료 목적으로 이용되었지만, 최근 ID-RFA 단독 치료의 생존 기간 연장 효과와 더불어 항암제 병용 치료의 상승 효과가 보고되면서 새로운 복합 치료법으로 기대를 받고 있다. 그러나 담관계의 다양한 해부학적 차이로 인해 ID-RFA의 유용성과 장기적 치료 결과는 여전히 부족하고, 추가적인 대규모 전향적 비교 연구를 통한 ID-RFA의 올바른 적응증 정립이 필요하다. 국내에서도 ID-RFA는 2019년 신의료기술로 인정되었고, 현재 악성 담관 협착 환자를 대상으로 국내 다기관 3상 연구가 진행되고 있기 때문에, 추후에도 이러한 노력과 결과를 바탕으로 악성 담관 협착에서 RFA의 올바른 임상 적응증 정립과 효과적인 활용을 기대한다.

REFERENCES

- Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol* 2013;5:71-80.
- Yousaf MN, Ehsan H, Muneeb A, et al. Role of radiofrequency ablation in the management of unresectable pancreatic cancer. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:624997.
- Testoni SGG, Healey AJ, Dietrich CF, Arcidiacono PG. Systematic review of endoscopy ultrasound-guided thermal ablation treatment for pancreatic cancer. *Endosc Ultrasound* 2020;9:83-100.
- Cho JH, Jang SI, Lee DK. Recent developments in endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic lesions. *Int J Gastrointest Interv* 2020;9:170-176.
- Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse* 2011;2:28-38.
- Friedman M, Mikityansky I, Kam A, et al. Radiofrequency ablation of cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:427-434.
- Zacharoulis D, Lazoura O, Sioka E, et al. Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study. *J Invest Surg* 2013;26:6-10.
- 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.
- 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.
- Cho JH, Jeong S, Kim EJ, Kim JM, Kim YS, Lee DH. Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1147-1150.
- Kim EJ, Cho JH, Kim YJ, et al. Intraductal temperature-controlled radiofrequency ablation in malignant hilar obstruction: a preliminary study in animals and initial human experience. *Endosc Int Open* 2019;7:E1293-E1300.
- Kasugai H, Osaki Y, Oka H, Kudo M, Seki T; Osaka Liver Cancer Study Group. Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients. *Oncology* 2007;72(Suppl 1):72-75.
- Lao OB, Farjah F, Flum DR, Yeung RS. Adverse events after radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: a single-center experience. *Am J Surg* 2009;198:76-82.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;49:977-982.
- Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy* 2018;50:751-760.
- Lee YN, Jeong S, Choi HJ, et al. The safety of newly developed automatic temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation system for malignant biliary strictures: a prospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1454-1459.
- Kim EJ, Chung DH, Kim YJ, et al. Endobiliary radiofrequency ablation for distal extrahepatic cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. *PLoS One* 2018;13:e0206694.
- 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.
- Figuroa-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.
- 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.
24. 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.
 25. Laquière 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.
 26. Wang F, Li Q, Zhang X, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary strictures. *Exp Ther Med* 2016;11: 2484-2488.
 27. Schmidt A, Bloechinger M, Weber A, et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma. *United European Gastroenterol J* 2016;4:570-579.
 28. 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.
 29. Kong YL, Zhang HY, Liu CL, et al. Improving biliary stent patency for malignant obstructive jaundice using endobiliary radiofrequency ablation: experience in 150 patients. *Surg Endosc* 2021 Mar 31. [Epub ahead of print]
 30. Xia MX, Wang SP, Yuan JG, et al. Effect of endoscopic radiofrequency ablation on the survival of patients with inoperable malignant biliary strictures: a large cohort study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021 Apr 8. [Epub ahead of print]
 31. Sofi AA, Khan MA, Das A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:944-951.e1.
 32. Kang H, Chung MJ, Cho IR, et al. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter for malignant biliary stricture: a single-center prospective randomized phase II TRIAL. *Surg Endosc* 2021;35:63-73.
 33. Gao DJ, Yang JF, Ma SR, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2021; 94:91-100.e2.
 34. Hu B, Sun B, Gao DJ, et al. Initial experience of ERCP-guided radiofrequency ablation as the primary therapy for inoperable ampullary carcinomas. *Dig Dis Sci* 2020;65:1453-1459.
 35. Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus a novel oral 5-fluorouracil compound versus radiofrequency ablation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2020;92:1204-1212.e1.
 36. Bokemeyer A, Matern P, Bettenworth D, et al. Endoscopic radiofrequency ablation prolongs survival of patients with unresectable hilar cholangiocellular carcinoma - a case-control study. *Sci Rep* 2019;9:13685.
 37. Rustagi T, Irani S, Reddy DN, et al. Radiofrequency ablation for intraductal extension of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2017;86:170-176.
 38. Camus M, Napoli B, Vienne A, et al. Efficacy and safety of endobiliary radiofrequency ablation for the eradication of residual neoplasia after endoscopic papillectomy: a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:511-518.
 39. Cho JH. Intraductal radiofrequency ablation for residual adenoma after endoscopic papillectomy: an additional treatment modality expected to be safe and effective. *Gut Liver* 2021;15: 151-152.
 40. Choi YH, Yoon SB, Chang JH, Lee IS. The safety of radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled probe for the treatment of residual intraductal lesions after endoscopic papillectomy. *Gut Liver* 2021;15:307-314.
 41. So H, Oh CH, Song TJ, et al. Feasibility and safety of endoluminal radiofrequency ablation as a rescue treatment for bilateral metal stent obstruction due to tumor ingrowth in the hilum: a pilot study. *J Clin Med* 2021;10:952.
 42. Nayar MK, Oppong KW, Bekkali NLH, Leeds JS. Novel temperature-controlled RFA probe for treatment of blocked metal biliary stents in patients with pancreaticobiliary cancers: initial experience. *Endosc Int Open* 2018;6:E513-E517.
 43. 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.