

## 중심성 기도 폐쇄를 동반한 폐암에서 냉동치료의 임상적 유용성 및 부작용

<sup>1</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>고려대학교 의료원 구로병원

정진용<sup>1</sup>, 이승룡<sup>1</sup>, 김대현<sup>2</sup>, 이경주<sup>1</sup>, 이은주<sup>1</sup>, 강은혜<sup>1</sup>, 정기환<sup>1</sup>, 김제형<sup>1</sup>, 신 철<sup>1</sup>, 심재정<sup>1</sup>, 인광호<sup>1</sup>, 강경호<sup>1</sup>, 유세화<sup>1</sup>

## Clinical Benefits and Complications of Cryotherapy in Advanced Lung Cancer with Central Airway Obstruction

Jin Yong Jung, M.D.<sup>1</sup>, Sung Yong Lee, M.D.<sup>1</sup>, Dae Hyun Kim<sup>2</sup>, Kyung Joo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Eun Joo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Eun Hae Kang, M.D.<sup>1</sup>, Ki Hwan Jung, M.D.<sup>1</sup>, Je Hyeong Kim, M.D.<sup>1</sup>, Chol Shin, M.D.<sup>1</sup>, Jae Jeong Shim, M.D.<sup>1</sup>, Kwang Ho In, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Ho Kang, M.D.<sup>1</sup>, Se Hwa Yoo, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, <sup>2</sup>Guro Hospital, Korea University Medical Center, Seoul, Korea

**Background:** The efficacy of the use of the interventional bronchoscope for palliation of patients with central airway obstruction has been established. In the palliative setting to alleviate central airway obstruction, the use of laser resection, electrocautery, argon plasma coagulation, photodynamic therapy and cryotherapy can provide relief of an airway obstruction. Cryotherapy is the therapeutic application of extreme cold for the local destruction of living tissue. Recently, this technique has been used for endoscopic management of central airway obstructions in Korea. We report the role and complications of the use of cryotherapy for airway obstructions in patients with advanced lung cancer.

**Methods:** We used a flexible cryoprobe for cryotherapy using nitrous oxide as a cryogen. The cryoprobe was applied through the working channel of a flexible fiberoptic bronchoscope. The temperature of the tip was approximately  $-89^{\circ}\text{C}$ , and the icing time was 5~20 seconds.

**Results:** Four patients with a central airway obstruction from advanced lung cancer were treated with cryotherapy. Three of the four patients were treated successfully and the airway obstruction was improved after the cryotherapy procedure. Dyspnea, hypoxia and atelectasis were improved in three cases. Two patients experienced complications-one patient experienced pneumomediastinum and the other patient experienced massive hemoptysis during the cryotherapy procedure. However, these complications resolved and did not influence mortality.

**Conclusion:** This technique is effective and relatively safe for palliation of inoperable advanced lung cancer with a central airway obstruction. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:272-277)

**Key Words:** Cryotherapy, Central airway obstruction, Lung cancer

### 서 론

원발성 폐암 또는 전이성 폐암 환자 중 중심성 기도 폐쇄를 동반하는 경우가 있으며, 이러한 환자들 대부분이 호흡곤란, 객혈 등을 호소하지만 진행성 폐암의 경우가 많으며 특히 수술적 제거가 곤란한 경우가 많다. 이러한

중심성 기도 폐쇄를 동반하는 진행성 폐암 환자에서 기도 폐쇄를 호전시키기 위해 다양한 중재적 시술 방법들이 시도되고 있으며, 이러한 시술 방법들로는 Nd:YAG 레이저 치료, 전기소작술(electrocautery), 근접치료(brachytherapy), 광역동 치료(photodynamic therapy) 및 냉동치료(cryotherapy) 등이 있다. 이러한 시술 방법들은 환자의 상태에 따라 또는 병변의 위치에 따라 적절한 시술 방법을 결정하여야 하며 필요에 따라서는 2가지 이상의 방법을 병행하여 시술을 시행할 수 있다. 최근 냉동치료 기계가 한국 식약청 허가를 받으면서 냉동치료 기계를 이용한 시술이 국내에서도 가능하게 되었으며 점차 국내에서도 이러한 냉동치료를 이용한 치료가 증가할 것으로 예상된다. 냉동치료는 다른 치료 방법들에 비해 기구가 간단하

Address for correspondence: Sung Yong Lee, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 80, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea  
Phone: 82-2-2626-3021, Fax: 82-2-865-6605  
E-mail: puserang@gmail.com

Received: Feb. 4, 2008

Accepted: Mar. 24, 2008

Table 1. Basal characteristics of the patients

Case	Sex	Age	Pathology	Stage	Anatomic location	Chief complain
1	Male	49	Squamous cell carcinoma	IV	Lt. main bronchus	Dyspnea
2	Male	42	Squamous cell carcinoma	IV	Carina	Dyspnea
3	Male	40	Squamous cell carcinoma	IV	Rt. main bronchus	Dyspnea, hemoptysis
4	Male	64	Squamous cell carcinoma	IIIB	Lt. main bronchus	Dyspnea, hemoptysis

며 또한 경제적으로도 저렴하다는 장점 및 부작용 발생이 적다는 면에서 점차 시술례가 증가할 것으로 기대되는 치료 방법으로, 저자들은 중심성 기도 폐쇄를 동반한 진행성 폐암 환자에서 냉동치료의 시행 성적 및 시술로 인해 발생한 부작용 경험을 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

2007년 1월부터 조직학적으로 폐암으로 진단되고 중심성 기도 폐쇄로 인한 무기폐 또는 폐렴 등의 소견으로 호흡곤란을 호소하는 환자를 대상으로 하였으며 이 시술에 대한 동의서를 작성한 환자들에 대해 시술을 시행하였다. 환자들의 임상 양상은 Table 1과 같다.

### 2. 방법

냉동치료 기계는 cryomachine (ERBE, Tubingen, Germany)과 flexible cryoprobe (length 80 cm, Diameter 2.2 mm, Length of Probe Tip 7 mm)로 구성이 되며 flexible bronchoscopy의 working channel를 통해 cryoprobe를 삽입한 후 기도 폐쇄를 유발하는 악성 종양의 중심에 cryoprobe tip을 위치시킨 후 약 5~20초간 급속 냉동을 시행한다. 이 때 한제(cryogen)는 N<sub>2</sub>O (아산화질소) 가스가 사용되었으며 cryoprobe tip 끝의 냉각 온도는 약 -89도°C로 냉각된다<sup>1</sup>. 급속 냉동 후 cryoprobe tip에 냉동되어 부착되어 있는 종양을 같이 pulling out하면서 기도 폐쇄를 유발하는 종양을 제거하거나, 또는 cryoprobe를 이용하여 종양에 대하여 pulling out 과정 없이 단순히 급속 냉동 및 해동 과정을 2~3회 반복만 시행하였다. 냉동치료 후 단순 흉부 x-ray, 기관지 내시경 또는 흉부 CT를 시행하여 치료 반응을 확인하였다.

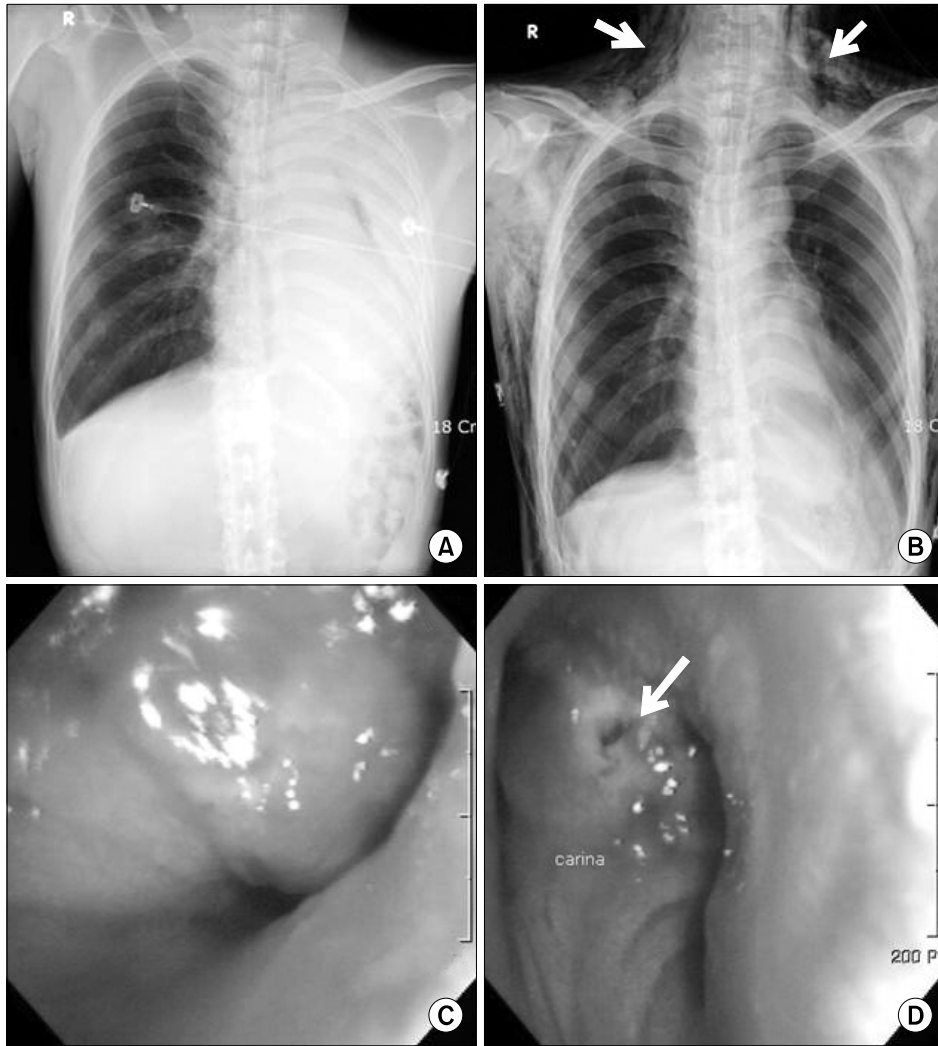
## 결 과

### 1. 냉동치료의 치료 효과

총 4명의 환자가 시술되었으며, 1명의 환자를 제외한 3명의 환자에서 성공적으로 기도 폐쇄를 유발하는 종양을 제거하였다. 증례 1, 2에서 냉동치료 전에 관찰된 무기폐 소견은 냉동치료 후 안정시 호흡곤란 증상 및 무기폐 소견이 호전되었으며(Figure 1), 증례 2의 경우는 급격히 진행되는 기도 폐쇄로 인해 중환자실에서 기계환기를 실시했던 환자로 2차례에 걸친 냉동치료 후 기계환기 이탈을 유도할 수 있었다. 증례 3에서는 무기폐로 인한 호흡곤란보다는 하부 기관(lower trachea)에서 내강으로 성장하는 악성 종괴로 인한 환기 장애로 인한 호흡곤란이 있던 환자로 냉동치료 후 극적으로 하부 기관의 악성 종괴가 소실되어 호흡곤란이 극적으로 호전 되었다(Figure 2). 3명의 증례에서 환자들이 안정시 호흡곤란으로 인해 폐기능 검사를 실시할 수 없어 객관적인 기도 폐쇄의 호전을 확인할 수는 없었으며, 또한 4명의 환자를 대상으로 하였기 때문에 환자들의 생명연장과 같은 사항은 확인할 수 없었다.

### 2. 부작용

증례 2에서 냉동치료 후 carina에 천공이 발생하여 중격동 기종(pneumomediastinum) 및 피하기종(subcutaneous emphysema)이 발생하였으나 경험적 항생제 치료 이후 급성 중격동염 등의 심각한 부작용의 발생 없이 경과가 호전되었다(Figure 1). 증례 4에서는 좌측 주기관지를 폐쇄시키는 종양으로 인해 간헐적으로 객혈이 발생하였으며 이로 인해 우측 하부폐에 흡인성 폐렴이 발생한 증례로 cryoprobe를 이용하여 좌측 주기관지에 관찰되는 종양을 급속 냉동 시킨 후 pulling out하여 종양의 일부를 제거하였으나 절제되고 남은 stalk 부분에서 종양 내의 혈관 손상으로 인한 대량 출혈이 발생하였던 증례로 냉동치료 시술을 중단하고 즉시 기도 삽관 및 기계 환기 시행 후 출혈이 조절되어 기도 발관(extubation)을 시행한 후 퇴원하였



**Figure 1.** The chest PA and bronchoscopic finding before (A, C) and after (B, D) cryotherapy in case 2. The chest PA shows near completely obstructed left main bronchus and atelectasis of left lung. After cryotherapy, atelectasis of left lung was completely recovered, however pneumomediastinum and subcutaneous emphysema were developed (B, arrow). Bronchoscopic finding shows perforated carina after cryotherapy (D, arrow).

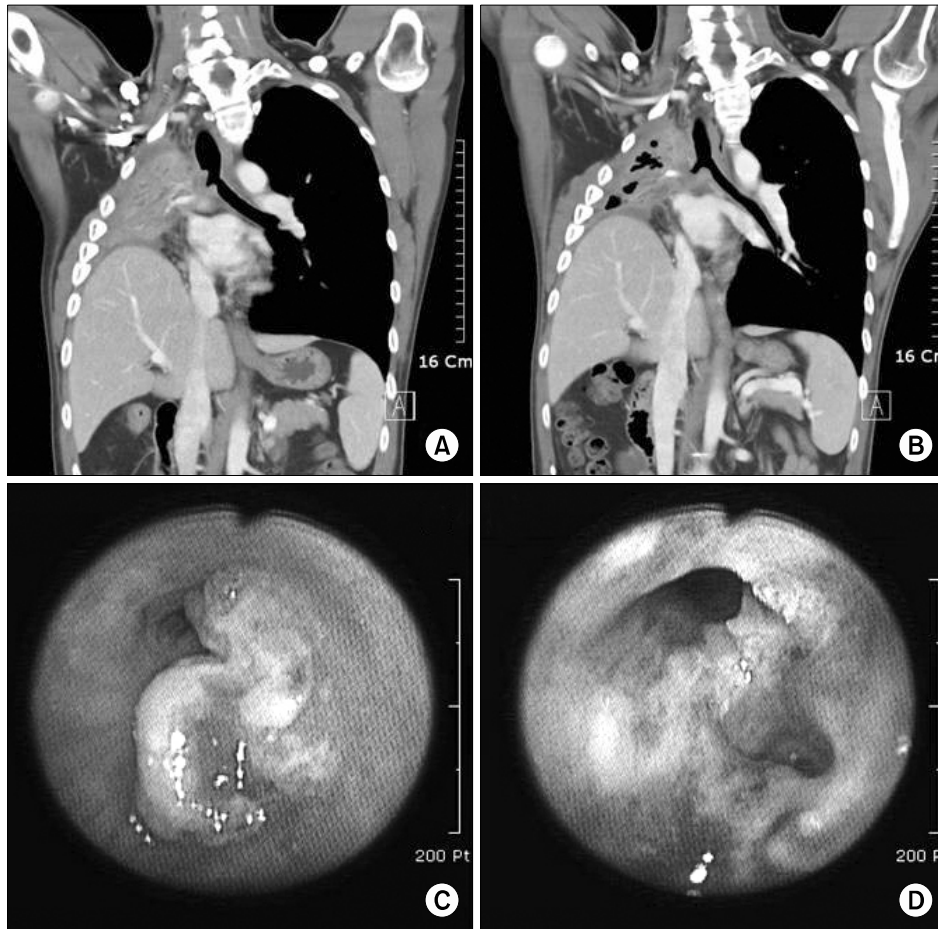
으나 추적관찰 되지 않았다.

## 고 찰

진행성 폐암 환자 중 기관(trachea)이나 주기관지(main bronchus)와 같은 중심성 기도 폐쇄를 유발하는 환자를 종종 임상에서 경험을 할 수 있다. 이러한 중심성 기도 폐쇄를 동반하는 환자들은 대부분 호흡곤란, 객혈, 폐쇄성 폐렴(post obstructive pneumonia)을 동반하지만 대부분 진행성 병기 또는 수술적 절제가 불가능한 경우가 많다. 하지만 최근에 여러 중재적 시술 방법들의 개발로 점차

이러한 병변을 치료함으로써 극적인 증상 완화 및 생존율 향상을 가져오고 있다. 이러한 환자들한테 시술될 수 있는 중재적 시술 방법들로는 external beam radiation therapy, carbon dioxide나 Nd:YAG 레이저 치료법, 근접치료(brachytherapy), 전기소작술(electrocautery), 광역동 치료(photodynamic therapy) 및 냉동치료(cryotherapy) 등이 있다<sup>2</sup>. 현재 국내에서는 위에 기술된 대부분의 중재적 시술 방법들이 이용되고 있으나 냉동치료의 경우는 냉동치료 기계가 최근 한국 식약청 허가를 받으면서 몇몇 대학병원에서 시행되고 있다.

이러한 냉동치료의 역사는 기원전부터 염증이나 전쟁



**Figure 2.** The chest PA and bronchoscopic finding before (A, C) and after (B, D) cryotherapy in case 3. The right main bronchus was completely obstructed by the intraluminal ingrowing tumor lesion that was extending to the distal trachea and developed severe airway obstruction (A, C). The ingrowing tumor lesion was disappeared by cryotherapy and also some aeration was noted on right upper area in chest CT scan (B, D).

으로 인한 상처에 치료했다는 보고로 거슬러 올라가며, 또한 히포크라테스도 외상으로 인해 발생한 부종과 통증에 대해 냉동치료를 시행했다는 기록이 있다<sup>3</sup>. 실제로 임상외과에 의해 종양에 대해 임상적으로 적용된 것은 1848년 James Arnott이 총 30명의 자궁암 환자를 치료한 것으로, 치료 결과 완치를 하지는 못하였으나 증상 및 조직학적 변화(histological regression of tumor)를 가져왔다는 보고를 하였다<sup>4</sup>. 1960년대에 냉각 매체로 액체 질소가 사용되면서 여러 임상 분야에서 냉동치료가 시도되었으나 기관지 내 종양의 경우에는 해부학적인 접근성이 용이하지 않아 그 동안 다른 냉각 치료 보다 더 발달이 늦게 진행이 되었다. 실제로 1970년대 말부터 Mayo Clinic의 Dr. Sanderson 그룹에서 호흡기 영역에서 냉동치료가 시도되어 왔으나<sup>5</sup>, 1980년대에 carbon dioxide laser 및 Nd:YAG

laser의 개발로 유럽 지역에서만 간간히 명맥을 유지해오다 가늘고 굴절이 가능한(flexible)한 cryoprobe가 개발되면서 다시 각광을 받게 되었다<sup>6</sup>. 이러한 냉동치료로 인한 조직 손상은 냉동 및 해동의 속도, 횡수 그리고 시간에 의해 결정이 되며, 조직의 종류에 따라 손상 정도가 다르다. 즉, 피부 상피, 점막, 신경세포, 혈관 내피 세포들은 쉽게 손상을 받지만 신경막(nerve sheaths), 섬유 조직, 연골(cartilage) 및 지방 조직같이 세포 구성이 적은 부위(paucicellular lesions)는 대체로 손상을 잘 받지 않는다<sup>1</sup>. 그리고 Rubinsky 등의 연구 결과에 의하면 정상 세포에 비해 악성 종양 세포가 냉동치료에 쉽게 손상을 받는다고 한다<sup>7</sup>. 치료 기전은 급속 냉동 과정에 세포 내부 및 외부에 냉동결정(crystallization)이 발생하고 이로 인해 직접적으로는 기계적 손상(mechanical injury)이 발생하고, 간접적

으로는 세포 내·외부에 fluid shift가 발생하여 세포 손상이 발생하게 된다<sup>8,9</sup>. 또한 종양에 대해 냉동치료를 시행하면 종양 조직이 급속 냉동과 해동의 과정을 반복하게 되면서 종양 내의 혈관이 수축 및 이완의 과정이 반복되고 또한 이로 인해 혈류 속도의 감소가 유발되면서 혈관 내 미세혈전(microthrombi)이 생기게 되어 결국에는 허혈성 손상을 유발하게 되어 종양의 크기를 감소시킬 수 있게 된다<sup>10</sup>.

냉동치료 시술과 Nd:YAG 레이저 치료 그리고 Argon 등을 이용한 전기소작술 치료를 서로 비교하였을 때 Nd:YAG 레이저 치료는 90% 이상의 환자에서 즉시 치료 효과를 기대할 수 있으나 endobronchial fire나 대량 출혈, 기도 천공, 기흉, 종격동 기종이 발생할 수 있으며<sup>11,12</sup>, 또한 레이저 치료시 고가의 기계 장비가 필요하다. 전기소작술인 경우 레이저 치료 기계에 비해 가격이 저렴하며 외래에서 간단히 환자를 진정시킨 상태에서 굴곡성 기관지 내시경을 이용하여 쉽게 시술할 수 있다는 장점이 있으며, 기도 폐쇄를 동반한 환자에서 시술 시 55~75%의 증상 완화 효과가 있어 중심성 기도 폐쇄가 있는 경우 많이 이용되는 시술이지만 전기 소작술 또한 레이저 치료처럼 천공, 기흉 및 종격동 기종과 같은 부작용이 발생할 수 있어 시술 시 많은 주의를 요한다. 반면에 냉동치료는 3 mm 직경의 cryoprobe를 사용하는 경우 1 cm 직경의 크기로 3 mm의 깊이까지 cytotoxicity를 보이기 때문에 기도 천공의 가능성이 높은 Nd:YAG 레이저 치료나 전기소작술과 비교하였을 때 천공의 위험성이 낮으며<sup>13</sup>, electrical accident로 인한 endobronchial fire 등의 위험성도 없고, 레이저 치료 시 시행하는 optical protection을 할 필요도 없다. 또한 경기관지 내시경에 국한되지 않고 굴절성 기관지 내시경에서도 쉽게 적용이 가능하다는 장점이 있으며, 시술방법 및 기계 조작 방법이 간단하여 시술자의 learning curve가 다른 치료들과 비교하여 단기간에 이루어 질 수 있는 장점이 있다. Cryogen으로 사용되는 N<sub>2</sub>O 가스인 경우 가격이 저렴하고 cryoprobe는 재사용이 가능하여 기구나 유지비 등이 저렴하다. 하지만 본 증례에서와 같이 어느 한 부위를 지속적으로 치료하는 경우나 정상 점막에 대하여 시술을 시행하는 경우 기도 천공이 발생할 수 있으며, 급속 냉동 이후 너무 무리하게 stalk을 제거하는 경우 stalk 내부의 혈관 손상으로 인한 대량 출혈이 발생할 수 있기 때문에 이러한 부작용 발생에 대한 주의를 기울여야 한다<sup>14</sup>. 또한 다른 문헌에 의하면 냉동치료 후 괴사된 조직 덩어리(necrotic slough)가 기침 과정에서 다른 기도를 넘어가서 환기 장애를 유발할 수 있어

냉각 치료 4~6일 후 기관지 내시경을 실시하여 괴사된 조직을 제거할 것을 권고하고 있다<sup>6</sup>. 냉동치료는 충분한 효과가 발생하는 데는 약 2~4주의 시간이 소요되기 때문에 빨리 기도 폐쇄 증상을 완화시켜야 하는 상황에서는 다소 부적절한 시술 방법이기도 하지만 급속 냉동 후 cryoprobe tip에 냉각되어 있는 stalk를 pulling하여 제거하면 바로 기도 폐쇄 증상을 완화를 기대할 수 있다. 하지만 증례 4와 같이 무리한 pulling시 대량 출혈이 발생할 수 있으므로 이러한 부작용 발생 가능성을 꼭 염두에 두고 시술을 시행하여야 한다<sup>14</sup>. 또한 Stalk을 pulling하여 제거하지 않고 냉동과 해동의 과정만 반복한 시술인 경우는 수일 이후에 기관지 내시경을 다시 시행하여 괴사 조직을 제거하는 것이 좋다.

마지막으로 중요한 것은 적절한 환자의 선택이다. 냉동치료의 적응증은 조직학적으로 확인된 기관 또는 기관지에 발생한 악성종양으로 1) 종양의 위치가 수술적 치료가 용이하지 않은 부위, 2) 폐기능 장애로 수술적 치료가 불가능한 경우, 3) 악성 종양으로 인한 기도 폐쇄로 호흡곤란이 있거나 반복적이거나 대량 객혈이 있는 경우, 4) 항암치료, 방사선 치료 또는 수술 치료 후 재발한 경우로 종양의 위치가 기도 외부의 압박으로 인한 병변이 아니라 기도 내강에서 발생하는 악성 종양의 환자에서 시도해 볼 수 있으며 5) 기관 또는 기관지에서 발생하는 유두종(papilloma), 카시노이드 종양과 같은 양성 종양에서 시도해 볼 수 있다. 특히 레이저 치료가 천공의 위험 가능성이 있어 침윤성(infiltrative) 병변에 대해 시술하기 어려운 반면 냉동치료인 경우에는 외부압박에 의한 병변이 아니라 침윤성 병변에서도 용이하게 사용할 수 있는 시술방법이다<sup>13</sup>.

결론적으로 냉동치료는 중심성 기도 폐쇄로 인한 호흡곤란, 객혈 및 반복적인 폐렴 등의 합병증이 발생하는 진행성 악성종양 환자에서 있어서 이러한 증상 및 합병증들을 호전시키기 위한 효과적인 치료 방법이며 또한 다른 중재적 시술 방법들에 비해 부작용이 적고, 시술과 관련된 부대 비용이 저렴하고 시술시에 복잡한 기술을 요하지 않아 냉동치료의 시술 적응증에 해당되는 환자들에게 적극적으로 시도해 볼 수 있는 시술 방법이다.

## 요 약

**연구배경:** 중심성 기도폐쇄를 동반하는 진행성 폐암환자에서 기도폐쇄를 호전시키기 위해 다양한 중재적 시술

방법들이 시도되고 있으며, 이러한 시술방법 중 최근 굴절성 cryoprobe를 이용한 냉동치료가 국내에서도 시도되고 있다.

**방 법:** 냉동치료 기계는 cryomachine과 cryoprobe로 구성되며, 냉매로는 아산화질소(N<sub>2</sub>O)를 사용하였다. 굴곡경 기관지내시경의 working channel을 통해 굴절성 cryoprobe를 악성종양의 중심에 위치한 후 급속 냉동(-89°C)하여 악성 종양 조직을 냉동 시킨 후 stalk을 pulling하여 제거하거나 급속 냉동과 해동 과정을 반복하였다.

**결 과:** 중심성 기도폐쇄가 발생한 진행성 폐암 환자 4명에게 냉동치료를 시술하였다. 3명의 환자에서 성공적으로 기도폐쇄를 유발하는 종양을 제거하였으며, 그 후 호흡곤란 및 무기폐 소견이 호전되었다. 1명의 환자에서 기관지 천공으로 인한 종격동 기종이 발생하였으며 또 다른 환자에서 냉동치료 도중 대량 출혈이 발생하였으나 응급 조치 후 다시 회복되었다.

**결 론:** 진행성 폐암 환자에서 중심성 기도 폐쇄로 인하여 호흡곤란, 객혈, 무기폐 및 반복적인 폐렴 등의 합병증이 발생하는 경우에 냉동치료는 효과적인 치료 방법이다.

## 참 고 문 헌

- Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheo-bronchial disorders. *Clin Chest Med* 1995;16:427-43.
- Chetty KG, Moran EM, Sassoon CS, Viravathana T, Light RW. Effect of radiation therapy on bronchial obstruction due to bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 95:582-4.
- Sguazzi A, Bracco D. A historical account of the technical means used in cryotherapy. *Minerva Med* 1974;65: 3718-22.
- Arnott J. On the present state of therapeutic enquiry. London: 1845.
- Neel HB 3rd, Farrell KH, DeSanto LW, Payne WS, Sanderson DR. Cryosurgery of respiratory structures. I. Cryonecrosis of trachea and bronchus. *Laryngoscope* 1973;83:1062-71.
- Homasson JP, Renault P, Angebault M, Bonniot JP, Bell NJ. Bronchoscopic cryotherapy for airway strictures caused by tumors. *Chest* 1986;90:159-64.
- Rubinsky B, Ikeda M. A cryomicroscope using directional solidification for the controlled freezing of biological material. *Cryobiology* 1985;22:55-68.
- Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science* 1970;168:939-49.
- Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1990;27:85-97.
- Sheski FD, Mathur PN. Cryotherapy, electrocautery, and brachytherapy. *Clin Chest Med* 1999;20:123-38.
- Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:368S-403S.
- Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, Toninelli C, La Face B. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996;110:1536-42.
- Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006;28:200-18.
- Chan AL, Yoneda KY, Allen RP, Albertson TE. Advances in the management of endobronchial lung malignancies. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:301-8.