

진행된 악성종양에 대한 8MHZ 고주파 유전자열형 온열요법의 결과

고신대학교 의학부 치료방사선과학교실
문창우, 정태식, 염하용

Preliminary result of combined Hyperthermia (Cancermia GHT RF-8MHZ capacitive type) with Radiotherapy or Chemotherapy in unresectable advanced malignant tumor — An analysis of clinical response in 110 patients —

*Department of Therapeutic Radiology
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

110 patients with unresectable advanced malignant tumor treated with the combined hyperthermia and radiotherapy or chemotherapy at Kosin Medical College and Medical center between April and December, 1992 were analyzed in short period of time with aspect to the local control rate, complication and factors related with hyperthermia.

The anatomical sites treated with hyperthermia were head and neck(12 patients), chest(13 patients), abdomen(50 patients) and pelvis(35 patients). Among 73 patients received radiotherapy, 62 patients(84.9%) were received hyperfractionated radiotherapy(135cGy/ Fr. 2 times/week) with 4-6MV X-ray. Among 39 patients received chemotherapy, 21 patients(53.8%) were injected 5-Fluorouracil with Interferon regimens and 18 patients(46.2%) with Adriamycin, Cisplatin and Etoposide regimens. Hyperthermia started within 30 minutes after radiotherapy, 2 times/week, 40-60 minutes with total 4-13 times (average : 8 times) in combined with radiotherapy, and 5-Fluorouracil (5-Fluorouracil with Interferon regimens) was injected simultaneously at day 1, 6, and day 1, 8 with Adriamycin (Adriamycin, Cisplatin with Etoposide regimens) in combined with chemotherapy.

The overall local control rate (CR+PR) was obtained at 6 months after treatment was 64%(CR 17% / PR 47%). Local control rate by combined hyper-

thermia with radiotherapy was 76%(CR 24% / PR 52%) and 41% by combined with chemotherapy (CR 3% / PR 38%)

Hyperthermia combined with radiotherapy had showed superior results than combined with chemotherapy and the intratumoral temperature more than 40.1°C and/or hyperthermia number(time) more than 8 times had high local control rates. The most common complications by hyperthermia were mild or moderate skin burns with pain and most serious complication was subcutaneous fat necrosis. The factors influenced to result of hyperthermia were intratumoral temperature, number(time) of hyperthermia and treatment modality.

From above study we concluded that hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy might be better treatment modality for increased local control and palliative effect in unresectable advanced malignant tumor with/without intractable pain.

Key words : Hyperthermia, local control rate, complication, factor related with hyperthermia.

서 론

방사선 치료시 국소치료율(local control rate)을 저하시키는 원인이 되는 저산소세포군(Hypoxic cells)을 극복할 수 있는 치료요법의 하나로 온열요법이 효과적이라고 지난 10년간 많은 연구 발표가 있었으며 임상에 이용하려는 많은 시도와 연구가 있었다^{1, 11, 13, 14, 15)}.

온열요법이 방사선 치료 및 항암제 치료와 병용할 때 그 치료효과를 증강시키는(enhancement effect) 생물학적인 기전은 아직 확실히 알려지지 않았지만 요약하면 다음과 같다.

(1) 정상세포보다 악성 종양세포가 저산소 세포군을 많이 포함하고 있으며 저산소 세포군이 열에 더욱 더 민감하다. (2) 악성 종양세포는 혈액순환장애로 인하여 신진대사가 좋지 않고 세포내 산도(PH)가 낮기 때문에 열에 의한 세포의 살상효과가 정상세포에서 크다. (3) 방사선 치료에 반응하지 않는 S-phase에 있는 세포가 열에 더욱 더 민감하다. (4) $41\sim 44^{\circ}\text{C}$ 정도의 온도는

직접적으로 종양세포를 위의 2가지 기전에 의해서 살상할 뿐만 아니라 방사선 치료로 인한 종양세포의 준치사 및 잠재성치사의 회복(repair of sublethal and potential lethal damage)을 방해함으로써 방사선 치료와 병용시 치료효과를 증대시킨다. (5) 항암제 치료와 병용시에는 종양세포막의 투과력(membrane permeability)을 증가시키고 종양에서 도출되는 혈관들(efferent vessels)은 비정상적인 구조를 가지고 있기 때문에 열에 의한 혈관신축 작용이 없어 혈관내벽의 손상으로 인한 응고(occlusion), 파괴(destruction)되어 종양내에 항암제의 농도가 증가됨으로서 괴사효과(necrotic effect)를 높이고 정상세포에서는 혈관의 신축작용에 의해 열을 확산시켜 거의 영향을 미치지 않는 장점이 있다고 알려져 있다^{1, 3~5, 7, 9, 12~22)}. 온열요법에서 가장 효과적으로 종양세포를 살상하는데 신용할 수 있는 온도의 허용폭은 매우 좁으며 ($43\pm 1^{\circ}\text{C}$)로 보고되고 있다²²⁾.

고신의료원(고신대학교 의학부) 치료방사선과에서는 1992년 4월부터 12월까지

온열요법(Hyperthermia), 방사선치료(Radiotherapy) 및 항암제 치료요법(Chemotherapy)의 향후 지침을 마련하고자 수술이 불가능하게 진행된 악성 종양 환자 110명에 대해서 온열요법과 방사선 치료 및 항암제 치료 병용요법(combined treatment of Hyperthermia with Radiotherapy or Chemotherapy)등 여러 치료 요소들을 고려하여 치료한 후 그 자료를 분석하여 중간결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1992년 4월부터 12월까지 고신의료원 치료방사선과에 내원한 수술이 불가능하게 진행된 악성종양환자 110명에 대해 온열요법과 방사선 치료 및 항암제 치료를 병용하여 치료를 하였다. 110명의 환자중에서 73명은 온열요법과 방사선 치료를 병용하였고 39명은 온열요법과 항암제 치료를 병용하였으며 이들중 2명은 온열요법, 방사선 치료 및 항암제 치료를 모두 병용하였다. 방사선 치료는 4-6MV 선형가속기(Linear accelerator)로 치료하였으며 73명의 환자중 62명은 다분할조사(Hyperfractionated radiotherapy, 135cGy/Fr., 2times/day)로 치료받았으며 이중 2명은 방사선 치료, 온열요법 및 항암제 치료를 모두 병용하였으며 7명은 정규 분할조사(conventional radiotherapy, 180~200cGy/Fr. 1time/day) 그리고 4명은 소분할조사(Hypofractionated radiotherapy, 400 cGy/Fr., 2times/week)로 치료받았다. 방사선 치료의 총선량은 방사선 단독치료와 동일한 양을 조사하였고 부인과 종양(Gynecologic malignancy) 환자는 골반 외부조사(external radiotherapy)와 세슘 원소(Cs^{137} Source) 또는 코발트원소(Co^{60} Source)를 이용한 강내치료(intracavitary brachytherapy)를 병행하였다. 항암제 치료를 받은 39명의 환자중 21명은(1군) 5FU/Interferon의 조합된 약물을 투여받았고 18명(2군)은 Adriamycin/Cisplatin/Etopo-

side의 조합된 약물을 투여받았다. 이중 2명의 환자는 온열요법, 방사선치료 및 항암제치료를 모두 병용하여 치료 받았다.(1군 1명, 2군 1명) 온열요법은 방사선치료후 30분내에 시작하였으며 항암제치료와는 동시에(Simultaneously) 시작하였다. 온열치료기(Hyperthermia machine)의 기종은 8MHZ 고주파 유전자열형 기기(Cancermia GHT Radiofrequency 8MHZ capacitive type)였으며(Fig. 1) 주 2회를 기준으로 4~13회까지 분할치료 하였으며(평균 8회) 1회치료의 시간은 40~60분이었고 온열요법 시작전에 피부 및 피하지방층에 온열치료기에 의한 예냉각(precooling or pretreatment cooling) (Fig. 6)을 약 5~10분정도 하였다. 온열요법 시작전에 컴퓨터사진(CT scan) 또는 자기공명 단층사진(MRI) 상 피하지방층(subcutaneous fat)의 두께(thickness)가 2.5cm이상되는 환자는 모두 제외시켰다. 온도측정은 copper constantans이라는 온도측정기(열전기쌍, Thermocouple)로 전 환자에서 규칙적으로 하였으며(Fig. 2), 두경부(Head and Neck)종양에서는 18 Gauze Angiocatheter를 종양내와 주위 정상조직 그리고 피하지방층에 삽입후 온도측정기(열전기쌍, thermocouple)을 catheter 내로 삽입하여 온도측정을 하였고(Fig. 3), 흉부(chest)와 복부(abdomen) 종양에서는 Levin tube(Nasogastric tube)를 각 종양의 위치와 동일한 준위(level)의 정상조직(식도, 위)에 삽입한 후 온도측정기(Thermocouple)을 L-tube내로 삽입하여 간접적으로 온도측정을 하였다(Fig. 4). 그리고 골반부(Pelvis) 종양에서는 plastic tube, 18 Gauze Angiocatheter, 직장 tube(Rectal tube) 및 Foley catheter를 각각 종양내, 정상조직부위, 직장과 방광에 미리 삽입후 열전기쌍(온도측정기, thermocouple)을 tube내로 삽입하여 온도를 측정하였다(Fig. 5). 온열요법을 방사선치료 및 항암제 치료와 병합하여 치료하는 방법은 Table. 1과 같다.

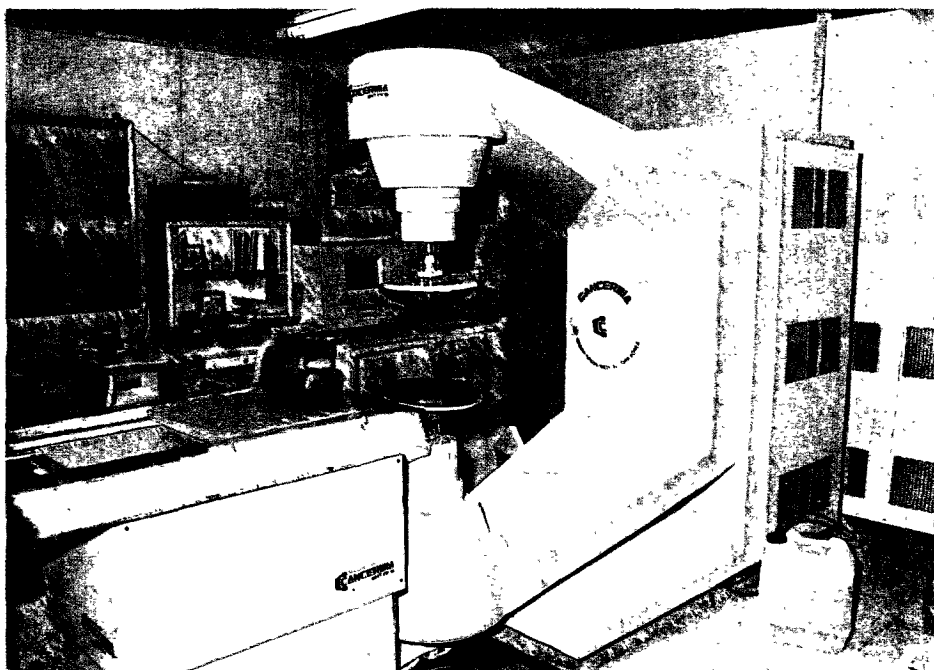


Fig. 1 Model of Cancermia GHT-RF 8MHZ Capacitive Type

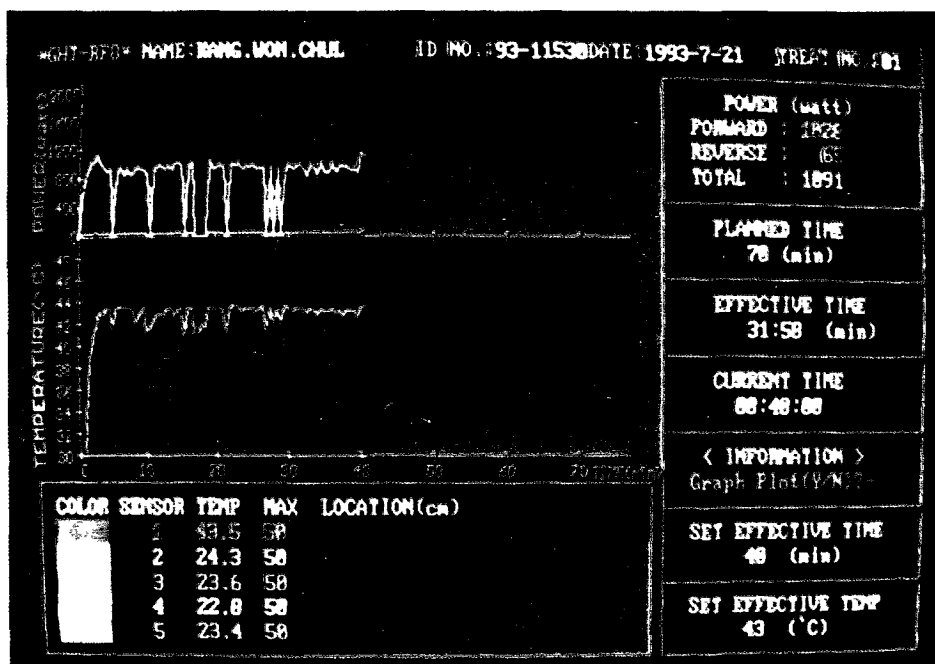


Fig. 2 Computerized graph of intratumoral temperature distribution during Hyperthermia 40 min.



Fig. 3 Hyperthermia in malignant tumor of Head & Neck
(Lt. tonsillar carcinoma, T4)

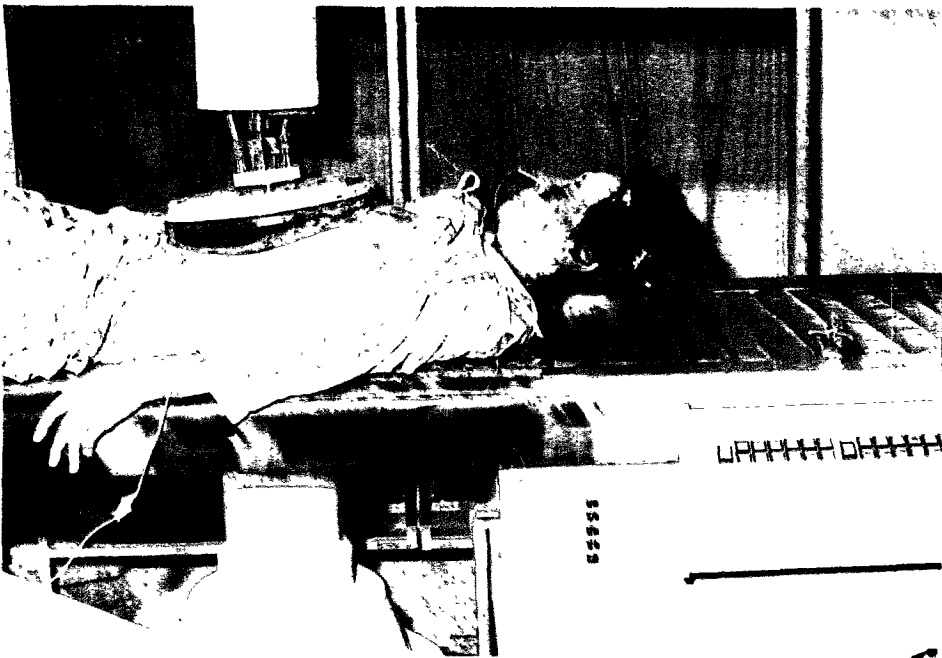


Fig. 4 Hyperthermia in malignant tumor of abdomen(gastric carcinoma)

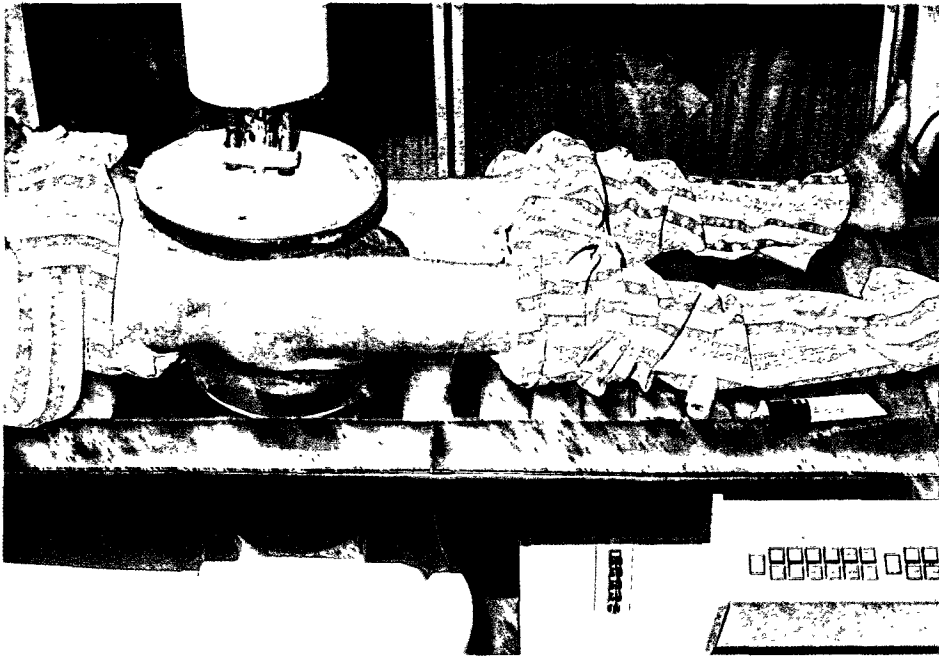


Fig. 5 Hyperthermia in malignant tumor of pelvis(rectal carcinoma)

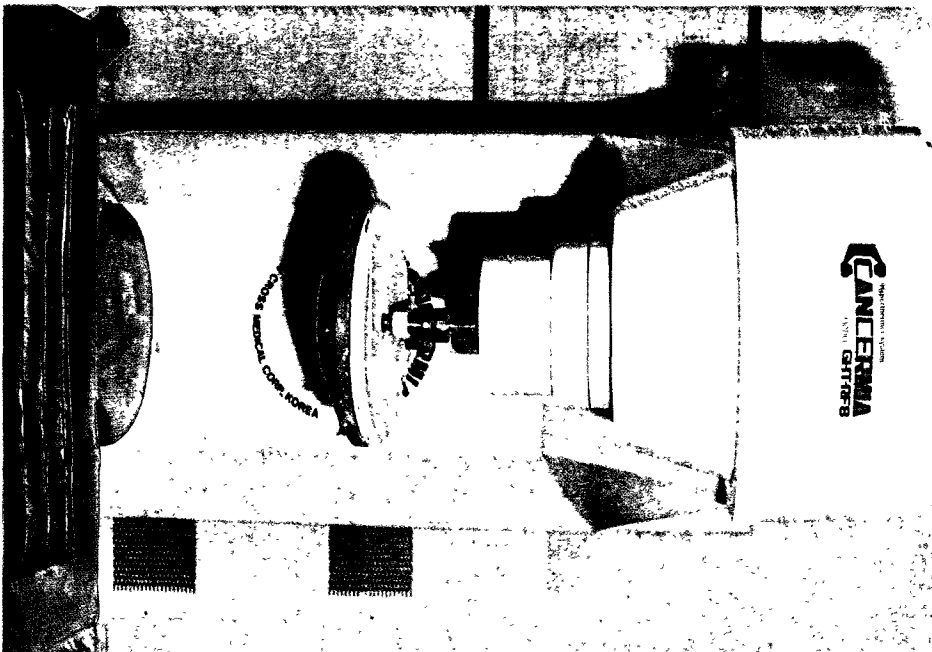


Fig. 6 Electrodes and precooling system of Hyperthermia machine

Table. 1 Method of combined hyperthermia with Radiotherapy or Chemotherapy

Day			1	2	3	4	5	6	7	8	
Chemotherapy + Hyperthermia	FI	5Fluorouracil	↑	*	*	*	*	↑	*	*	
		Interferon	↑	*	↑	*	*	↑	*	*	
		Hyperthermia	↑	*	*	*	*	↑	*	*	
	EAP	Adriamycin	↑	*	*	*	*	*	*	*	↑
		Cisplatinum	*	↑	*	*	*	*	*	↑	*
		Etoposide	*	*	*	↑	↑	↑	*	*	*
		Hyperthermia	↑	*	*	*	*	*	*	*	↑
Radiotherapy +		↑	↑	↑	↑	↑	*	*	*	↑	
Hyperthermia		↑	*	*	↑	*	*	*	*	*	

◦ Chemotherapy + Hyperthermia

 : FI regimen : Hyperthermia + 5Fluorouracil(5FU 500mg + 5% D/W 500ml iv dripping)

 EAP regimen : Hyperthermia + Adriamycin(ADR 40mg iv bolus)

* : Rest in radiotherapy, Hyperthermia or Chemotherapy

국소치료율(local control rate)의 판정(Response)은 치료후 6개월이후부터 조사하였으며 임상적, 방사선학적(CT scan, MRI, Esophagogram, UGI series, Barium enema, Endoscopy, etc.) 및 병리학적 검사를 병행하였다. 이때 판정은 완전관해(CR, 종양의 손실), 부분관해(PR, 50%이상 종양크기의 감소) 그리고 미세관해 또는 무반응(NR, 50%이하의 종양크기 감소 또는 크기 변화가 없는 상태)으로 구분하였다.

결 과

온열요법의 치료부위별로는 복부(Abdomen)가 50명(46%)으로 가장 많았으며 다음으로 골반부(Pelvis), 흉부(Chest), 두경부(Head and Neck)순이었다. 종양부위 별로는 부인과 종양(Gynecologic malignancy)이 26명(23.6%), 위암(Stomach cancer)이 24명(21.8%)으로 가장 많은 빈도를 보였으며 다음으로는 두경부 종양(head and Neck cancer), 췌장암(Pancreatic cancer), 직장암(Rectal cancer), 간암(Hepatoma),

폐암(Lung cancer) 및 유방암(Breast cancer)순이었다. 치료방법으로는 방사선치료와 온열요법을 병용하여(Radiotherapy + Hyperthermia) 치료한 군이 71명(65%), 항암제치료와 온열요법을 병행한(Chemotherapy + Hyperthermia)군이 37명(34%)이었다. 조직학적 분류를 보면 선암(adenocarcinoma)이 55명(50%), 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 40명(36%)였으며 다음으로는 간암(Hepatocellular carcinoma), 유방암(infiltrating ductal carcinoma)순이었다. 방사선 치료는 다분할조사(Hyperfractionated radiotherapy)가 62명(56%)로 가장 많았으며 방사선 치료의 총선량은 종양부위별로 각각 다르게 조사하였으며 두경부암, 폐암, 유방암, 식도암, 부인과암 및 직장암에서는 총선량을 6500~7500cGy정도 조사하였으며 복부 종양(위암, 췌장암, 간암, 담도암)에서는 4050~5400cGy의 총선량을 조사하였다(Table.2). 온열요법시 종양내, 종양주위 및 정상조직(주로 흉부, 복부종양)에서 측정한 온도(tem-

perature)를 살펴보면(평균온도, average temp.) 40.1℃~42℃가 53명(48%)으로 가장 많았으며 42.1℃이상이 32명(29%)이었고 40℃이하도 25명(23%)이 되었다. 가온 횟수(time/number)는 4회이하가 46명(42%)이었고, 5~7회가 33명(30%), 8~12회가 30명(27%)순이었다. 측정된 온도와 가온 횟수의 조합에서 보면 <42℃, <8회가 53명(48%)으로 가장 많았으며 ≥42℃, <8회가 26명(24%), <42℃, ≥8회가 24명(22%) 그리고 ≥42℃, ≥8회가 7명(6%) 순이었다(Table. 3).

온열요법후 임상적, 방사선학적 및 병리학적인 국소치료율(local control rate, CR+PR)을 살펴보면 110명의 환자중 완전관해(CR)는 19명(17%), 부분관해(PR)는 52명(47%)으로 전체 국소치료율(CR+PR)(최소한 50%이상의 관해를 보인 군)은 64%(71명)로 나타났으며 미세관해 및 무반응(NR)도 39명(35%)을 차지하였다(Table. 4). 치료방법에 따른 국소치료율을 보면 방사선 치료와 온열요법을 병용한 71명중 17명(24%)이 완전관해를 보였고, 37명(52%)은 부분관해를 보여 국소치료율(CR+PR)은 76%(54%)였으며 항암제 치료와 온열요법을 병용한 37명중에서는 완전관해 1명(3%), 부분관해 14명(38%)으로 국소치료율(CR+PR)이 41%(15명)으로 방사선 치료와 온열요법을 병용한 군에서 높은 결과를 보인 것을 알 수 있었다(Table. 5). 특히 췌장암 환자 10명중에서 방사선치료와 온열요법을 병용한 3명의 국소치료율(CR+PR)이 66%(2명)로 (CR: 33%/1명, PR: 33%/1명) 항암제치료와 온열요법을 병용한 7명의 국소치료율(CR+PR) 14%(1명, only PR)보다는 높은 결과를 보였으며 위암환자 24명중에서도 방사선치료와 온열요법을 병용한 군의 국소치료율(CR+PR: 100%/4명)이 항암제치료와 온열요법을 병용한 군의 국소치료율(CR+PR: 50%/10명)보다 월등히 높은 결과를 보여주었음을

알 수 있었다. 병리조직학상 분류에 따른 국소치료율에서는 편평상피세포암 환자 7명(18%)이 완전관해, 25명(63%)이 부분관해를 보였으며(CR+PR=81%/32명) 선암환자 55명중에는 10명(18%)이 완전관해, 22명(63%)이 부분관해를 보였다.(CR+PR=58%/32명) (Table. 6) 온열요법시 종양내, 종양주위 및 정상조직내에서 측정된 온도에 따른 국소치료율을 보면(평균온도) 40℃이하의 온도로 측정된 25명중 4명(16%)이 완전관해, 10명(40%)이 부분관해를 보였으며(CR+PR=56%/14명) 40.1℃~42℃의 온도로 측정된 53명중에서는 12명(23%)이 완전관해, 24명(45%)이 부분관해를 보였고(CR+PR=68%/36명), 42.1℃이상의 온도로 측정된 32명 중에서는 3명(9%)이 완전관해, 18명(56%)이 부분관해를 보였다.(CR+PR=65%/21명)

온열요법의 가온횟수에 따른 국소치료율을 보면 가온횟수가 8~12회인 30명환자중 12명(40%)이 완전관해를 보였고 15명(50%)이 부분관해를 보여(CR+PR=90%/27명) 가장 높은 국소치료율을 보였으며 5~7회인 33명 환자중에는 5명(15%)이 완전관해, 20명(61%)이 부분관해를 보였다. (CR+PR=76%/25명) 온열요법시 측정된 온도와 가온횟수를 조합하여 국소치료율을 비교해 보면 측정된 온도가 40℃~42℃이면서 가온횟수가 8회이상인 군(24명)에서 가장 높은 국소치료율을 보였음을 알 수 있었다. (CR+PR=88%/21명) 그리고 42℃이상의 온도를 유지하고 8회이상을 가온한 군(7명)에서도 높은 국소치료율을 보여 주었음을 알 수 있었다(Table. 7). 그러나 현재 온열요법시 종양위치에 따라 정확하게 종양내 및 종양주위 온도를 측정하고 치료기간 동안 치료온도를 계속적으로 유지하기 어려운 문제점들이 있기 때문에 위와 같이 측정된 온도가 정확한 종양내의 온도라고 보기는 어렵다. 하지만 직접 및 간접적으로 측정한 종양내 온도 또는 이와 유사한 종양주위

온도, 정상조직 온도이기 때문에(평균오차 : $\pm 1^{\circ}\text{C}$) 향후 온열요법시 가온온도 범위와 온도측정의 지침은 되리라 생각된다. 항암제 약물의 종류에 따른 국소치료를 보면 5-Fluorouracil/Interferon 약물을 투여한 20명의 국소치료를(CR+PR)은 55%(11명)였으며 (CR : 5%/1명, PR : 50%/10명), Adriamycin/Cisplatin/Etoposide 약물을 투여한 17명의 국소치료를(CR+PR)은 71%(12명)였다.(only PR : 71%/12명) 방사선 치료의 분할조사방법에 따른 국소치료를 보면 다분할조사를 시행한 62명의 국소치료를(CR+PR)은 78%(48명)였으며(CR : 62%/16명, PR : 52%/32명), 정규분할조사를 시행한 7명의 국소치료를(CR+PR)은 86%(6명)였다.(CR : 29%/2명, PR : 57%/4명) 방사선 총선량에 따른 국소치료를은 각 종양부위마다 전체 총선량이 다르기 때문에 치료율의 비교를 할 수가 없었다.

온열요법을 시행하는 동안 치료후에 발생한 합병증에 대해 살펴보면 Table. 8과 같다. 온열요법도중 및 치료후 즉시 나타나는 국소동통과 피부화상이 가장 빈번히 발생하였지만 특별한 치료는 필요하지 않았으며 특히 국소동통은 온도를 하강(down)시키지 않으면서 온열요법기기의 Power와 Kvp를 적절히 조절함으로써 대다수 환자들이 견디어 주었다. 특히 피하지방층이 두꺼운 환자(2cm이상)나 뼈(bone)가 있는 부위에 온열요법을 실시할 때 심한 국소동통을 호소하였으며 피부화상도 많이 나타났다. 피하지방층의 두께가 2cm이상 될 때는 온열요법후 복부근육 및 지방층의 섬유화 또는 지방괴사현상이 보이기도 하였다. 온열요법도중 생체리듬(vital sign)의 변화는 혈압(Blood Pressure)이 평균 10mmHg정도 떨어졌으며 맥박(pulse rate)은 평균 10~15회 정도 상승하였고 신체체온의 상승도 같이 동반되었다.(평균 1°C 정도) 두경부종양 환자에서는 치료받는 자세(position)에 따라 환자가 호소하는 동통 및 피부화상이 크게

완화되거나 악화되기도 하였다. 그리고 흉부(chest)에 방사선 치료와 온열요법을 병용하는 경우에는 정확한 기전은 알 수 없지만 치료도중의 정기적인 흉부 X-ray상에 폐렴의 빈도가 크게 상승하였음을 알 수 있었다.

고 찰

수술이 불가능하게 진행된 악성종양의 치료는 현재 방사선치료, 항암제치료, 면역치료 및 이들의 병용요법이 주종을 이루고 있다. 그러나 이들의 치료방법에도 여러가지 한계가 있어 최근 몇년동안 끊임없이 다른 치료방법을 연구해 왔다. 이들 치료방법중 방사선치료는 치료 총선량을 증가시키는데 있어서 종양주위의 정상조직세포의 파괴때문에 제한을 받았으며 항암제치료는 항암제 약물의 혈관농도 유지에 문제점이 있어 또한 제한을 받게 되었다. 따라서 이들 여러인자의 제한을 극복하기 위한 방법으로 방사선치료와 항암제치료의 병용요법, 방사선 치료와 고압산소의 병용, 방사선 분할조사 및 강내(조직)치료(fractional radiotherapy and intracavitary(interstitial) radiotherapy), 고에너지 방사선 치료(high LET radiotherapy), 동맥내경유 항암제치료(intraarterial chemotherapy), 항암제의 조합치료등이 도입되었다. 그러나 이들의 이용으로도 수술이 불가능하게 진행된 악성종양 환자의 국소치료를의 큰 증가는 획득하지 못하였다. 이러한 여러가지 문제점과 종양의 생물학적 특성을 보완하여 방사선치료 및 항암제치료와 병용하여 종양치료에 많은 효과를 얻을 수 있는 방법으로 온열요법이 대두되었다. 온열요법의 방법으로는 전신온열요법(whole body hyperthermia)과 국소온열요법(local hyperthermia)이 있다. 국소온열요법에는 고주파를 이용한 온열요법(Radiofrequency hyperthermia), 마이크로파를 이용한 온열요법(Microwave hyperthermia) 및 초음파를 이용한 온열요법(ultrasound hyperthermia) 등이 있다²²⁾.

Table. 2 Patient eligibility I.

Factors	No. of patients(%)
Primary tumor sites	
Head & Neck	12(11)
Chest	13(12)
Lung	8(7.4)
Breast	5(4.5)
Abdomen	50(46)
Stomach	24(21.8)
Pancreas	10(9)
Liver	9(8.2)
Biliary tract	3(2.7)
Colon	2(1.8)
Lower esophagus	2(1.8)
Pelvis	35(32)
Gy tract	26(23.6)
Rectum	9(8.2)
Treatment modality	
RT+HT	71(65)
RT+HT+CTX	2(2)
HT+CTX	37(34)
5FU	20
ADR	17
Histology type	
Squamous cell carcinoma	40(36)
Adenocarcinoma	55(50)
Hepatocellular carcinoma	7(6)
Infiltrating ductal ca.	7(6)
Papillary thyroid ca.	1(1)
RT modality	
Conventional RT	7(6)
Hyperfractionated RT	62(56)
Hypofractional RT	4(4)
Total	110
* RT : Radiotherapy	5FU : 5 Fluorouracil
HT : Hyperthermia	ADR : Adriamycin
CTX : Chemotherapy	

Table. 3 Patient Eligibility II.

Factors	No. of patients(%)
Hyperthermia, Temperature	
< 40℃	25(23)
40.1-42℃	53(48)
> 42.1℃	32(29)
Hyperthermia, Time or Number	
< 4	46(42)
5-7	33(20)
8-12	30(27)
> 13	1(1)
Hyperthermia, Temperature/Time	
< 42℃, < 8	53(48)
< 42℃, ≥ 8	24(22)
≥ 42℃, < 8	26(24)
≥ 42℃, ≥ 8	7(6)
Total	110

Table. 4 Analysis of response by hyperthermia in anatomical site

Site	Response		No. of patients(%)	
	CR	PR	NR	Total
Head & Neck	2(17)	9(67)	2(17)	12
Chest	4(31)	6(46)	3(23)	13
Breast	2(40)	1(20)	2(40)	5
Lung	2(25)	5(63)	1(13)	8
Abdomen	4(18)	21(42)	25(50)	50
Stomach	2(8)	12(50)	10(42)	24
Pancreas	1(10)	2(20)	7(70)	10
Liver	-	4(44)	5(56)	9
Biliary tract	-	2(67)	1(33)	3
Colon	-	-	2(100)	2
Lower esophagus	1(50)	1(50)	-	2
Pelvis	9(26)	17(49)	9(26)	35
Gy tract	6(23)	12(46)	8(31)	26
Rectum	3(33)	5(56)	1(11)	9
Total	19(17)	52(47)	39(35)	110

* CR : Complete Response : disappearance of tumor

PR : Partial Response : more 50% tumor reduction

NR : Minimal or No Response : less 50% tumor reduction or little change of tumor size

Table. 5 Analysis of response by hyperthermia in treatment modality

Modality	Response		No. of patients(%)	
	CR	PR	NR	Total
RT+HT	17(24)	37(52)	17(24)	71
RT+HT+CTX	1(50)	1(50)	—	2
HT+CTX	1(3)	14(38)	22(60)	37
Total	19(17)	52(47)	39(35)	110

* RT : Radiotherapy

* CR : Complete Response

HT : Hyperthermia

PR : Partial Response

CTX : Chemotherapy

NR : Minimal or No Response

Table. 6 Analysis of response by hyperthermia in histology type

Histology	Response		No. of patients(%)	
	CR	PR	NR	Total
Squamous cell ca.	7(18)	25(63)	8(20)	40
Adenocarcinoma	10(18)	22(40)	23(42)	55
Hepatocellular ca.	—	3(43)	4(57)	7
Infiltrating ductal ca.	2(29)	2(29)	3(43)	7
Papillary throid ca.	—	—	1(100)	1
Total	19(17)	52(47)	39(35)	110

* CR : Complete Response

PR : Partial Response

NR : Minimal or No Response

Table. 7 Analysis of response by hyperthermia in temperature/time

Temp./Time	Response		No. of patients(%)	
	CR	PR	NR	Total
< 40°C	4(16)	10(40)	11(44)	25
40.1—42°C	12(23)	24(45)	17(32)	53
> 42.1°C	3(9)	18(56)	11(34)	32
< 4	1(2)	17(37)	28(61)	46
5—7	5(15)	20(61)	8(24)	33
8—12	12(40)	15(50)	3(10)	30
> 13	1(100)	—	—	1
< 42°C, ≤ 8	4(8)	25(47)	24(45)	53
< 42°C, > 8	12(50)	9(38)	3(13)	24
≥ 42°C, ≤ 8	2(8)	12(46)	12(46)	26
≥ 42°C, > 8	1(14)	6(86)	—	7
Total	19(17)	52(49)	39(35)	110

* CR : Complete Response

PR : Partial Response

NR : Minimal or No Response

Table. 8 Hyperthermia complication

Complication	No. of patients(%)
Mild skin burn(1°)	3
(Erythema, Moist/Dry desquamation)	
Severe skin burn(2°-3°)	1
Fat necrosis	1
Anterior abdominal wall fibrosis	2
(subcutaneous fat nodule) with tenderness	
Heart problem(reattack angina pectoris)	1
Pneumonitis / Pneumonea	4
Total	14 / 110(13)

초음파를 이용한 온열요법은 표재성 및 심재성 악성종양에 모두 유용하게 이용되고 있지만 공기(air)를 함유한 장기나 뼈(bone)가 있으면 상당한 장애를 받게되는 단점이 있다.^{12 18 22)} 마이크로파(Microwave)를 이용한 온열요법은 표재성 악성종양에 유용하고 조직내 및 강내치료(interstitial and intracavitary brachytherapy)를 겸하는 온열요법이 가능하다는 장점이 있지만 심부침투능력(deep penetration power)의 부족으로 심재성 악성종양에서는 치료가 불가능하다.^{2 5 7 13 14 15 21)}

고주파(Radiofrequency)를 이용한 온열요법은 심부침투능력이 우수하여 표재성 및 심재성 악성종양에 널리 이용되고 있지만 피부의 피하지방층, 뼈 및 금속성 물질에 장애를 받는다는 단점이 있다.^{1-4 9 11 16 17 19 20)} Abe등은¹⁾ 2쌍의 극판(Electrode)을 이용한 고주파 유전자열형 온열치료기로 특별한 부작용없이 심부종양에 치료영역까지 종양내 온도를 상승시킬 수 있다고 보고하였지만 낮은 전기전도율(electric conductivities)과 혈류부족으로 인한 피하지방층의 과도한 온도상승으로 지방괴사가 발생할 수 있고 극판 가장자리(edge)에 과도한 온도상승으로 피부에 화상이 발생할 수 있는 가장자리 효과(edge effect)가 최대의 단점

이라고 지적하였다. Kato등은¹⁰⁾ 피하 지방층의 두께가 1.6cm이하이면 지방층에 과도한 온도상승없이 심부종양 및 장기내에 충분한 치료영역의 온도까지 상승시킬 수 있다고 보고하였다. Hiraoka등은⁸⁾ 80명의 악성종양 환자의 임상연구에서 피하지방층의 두께가 2.0cm이하일 때는 과도한 지방층의 온도상승 없이 종양내 온도를 42℃이상 올릴 수 있었다고 보고하였다. 그리고 공기(air), 뼈(bone)와 금속성 물질(Metal)을 이용한 수술부위에는 세심한 주위가 필요하다고 보고하였다. Rhee등은¹⁹⁾ 온열요법 기기의 극판에 0.4% Saline(이온화되지 않은 물) 주머니를 부착하여 7~10℃정도의 온도로 치료시작전 10~20분 정도의 예냉기간(pre-cooling time)을 주면 피하지방층의 두께가 2.0~2.5cm까지도 지방층의 괴사없이 종양내 온도를 42℃이상까지 상승시킬 수 있다고 보고하였다. 본원에서의 온열요법시 Rhee와 같은 방법으로 예냉기간을 준 후 치료한 결과(Fig. 6) 피하지방층의 괴사없이 치료영역까지 종양내 온도를 상승시킬 수 있음을 확인할 수 있었다. (그러나 1명의 환자에서 지방괴사가 발생하였다) Yoon등은²²⁾ 표재성 악성종양 환자 42명에서 방사선치료와 마이크로파(Microwave) 온열요법기기로 치료한 결과 완전관해, 부분관해, 미세관해 및

무반응이 각각 11예(26%), 15예(36%), 11예(26%) 및 5예(12%)로 보고하였으며, Manning등은¹³⁾ 온열요법 단독에 의한 국소치료율(CR+PR)은 45%(CR: 18%, PR: 27%)였지만 온열요법과 방사선 치료를 병용한 환자에서의 국소치료율은 80%(CR: 27%, PR: 53%)로 보고하였다. 그리고 종양위치 및 조직학적 종류에 대한 국소치료율의 차이는 없었지만 유방암 환자에서의 국소치료율은 상당히 고무적이었다고 보고하였다. Hiraoka등은⁹⁾ 40명의 환자를 방사선치료와 온열요법을 병용하여 치료한 결과 국소치료율이 93%(CR: 53%, PR: 40%)라고 보고하였으며 국소치료에 영향을 미치는 인자로는 종양의 크기, 종양내의 온도등이 크게 관여하였지만 조직학적 분류에 따른 차이는 없었다고 보고하였다. Lee등은¹¹⁾ 58명의 악성종양 환자에서 온열요법 및 방사선치료를 병용하여 치료한 결과 국소치료율이 57%(CR: 7%, PR: 50%)의 결과를 보고하였으며 조직학적 분류, 종양의 위치, 종양의 크기와 종양의 깊이에 따른 국소치료율의 차이는 없었다고 보고하였다. 본원 연구 역시 비슷한 결과(CR+PR=76%, CR: 24%, PR: 52%)를 보였지만 병용치료의 방법, 조직학적 분류, 종양의 위치등에 따른 국소치료율의 차이는 다소 있었다. Moffat등은¹⁶⁾ 수술 불가능한 간암환자 178명에 대해 온열요법 및 항암제치료를 병용한 결과 국소치료율이 78.4%였으며 52주간의 추적조사 동안의 생존율은 80.5%라고 보고하였다. 그러나 간동맥을 통한 항암제 투여 치료와 비교한 결과에서는 통계학적 차이가 없었다고 보고하였다. Storm에 의하면²⁰⁾ 온열요법과 항암제치료를 병용한 결과 직장암 환자 51명에서의 국소치료율은 22%(CR: 11%, PR: 11%)였고 흑색종(malignant melanoma) 환자 10명에서는 1명만이 완전관해를 보였으며 평균수명은 8.5개월이었다. 그리고 위암 또는 췌장암환자 10명에 대한 결과는 항암제 단독치료보다 높은 국소치료

율을 얻지 못하였으며 간암 환자 20명에 대한 결과도 마찬가지로 통계학적 의의를 찾을 수 없었다고 보고하였다. 대다수의 저자들은^{1,2,3,8,11, 13,14,15,16,20)} 온열요법시 종양내 온도를 $42^{\circ}\text{C} \pm 1$ 로 유지하였고 가온횟수는 6~12회 정도로 치료하였다. Arcangeli²⁾ 등과 Bicher⁴⁾ 등의 연구에 의하면 57명의 악성종양 환자에서 온열요법과 방사선치료를 병용하는데 있어서 방사선치료의 분할선량의 변화에 따른 종양치유율 및 치료이득효과(Therapeutic gain)의 연구에서 방사선단독 치료보다는 온열요법과 병용하여 치료한 예에서 종양치유율이 높았으며 정규분할조사와 온열요법($42.5^{\circ}\text{C}/40\text{분}$)을 병용할 때보다는 높은 분할선량(high fractional dose)과 높은 종양내 온도($45^{\circ}\text{C}/30\text{분}$)로써 온열요법을 병용할 때가 종양치유율이 가장 좋았다고 보고하였으나 치료이득효과(The-rapeutic gain)는 정규분할조사와 온열요법($42.5^{\circ}\text{C}/40\text{분}$)을 병용하는 것이 더 높았다고 보고하였으며 방사선 분할조사의 변화로 인한 피부 합병증의 증가 및 감소는 찾아볼 수 없었다고 보고하였다. 그러나 본원 연구에서는 방사선 분할조사에 따른 국소치료율(종양치료율)의 차이는 발견할 수 없었다.

온열요법으로 인한 급성합병증은 온열요법 도중에 환자가 호소하는 국소동통 및 피부화상(1° burn and erythema)이 가장 많으며 대다수 환자에서 치료가 끝난후 시간이 경과함에 따라 자연적으로 소실되며 만성합병증으로는 피하지방층의 괴사 및 피부근육의 섬유화가 가장 흔하고 피하지방층의 괴사는 대개 치료후 2~6개월내에 발생하여¹²⁾ 수술적 처치가 필요한 경우도 있다고 보고되고 있다. 그리고 온열요법이 방사선 치료 및 항암제치료의 합병증을 더 악화시키는 효과는 나타나지 않는다고 보고되고 있다.^{1~3,9,11,12,14,16,19,20,22)}

온열요법동안의 신체전신적인 생체 징후(vital sign)의 변화는 경미하거나 없다고

보고되고 있다¹²⁾. 본원 조사에서도 역시 피부화상(4명)과 피부괴사 및 섬유화(3명)가 가장 많았다. 하지만 흉부(특히 폐암)에 방사선치료와 온열요법을 병용하여 치료하는 동안 과거에 협심증(Angina pectoris) 경력이 있는 환자 1명에서 치료도중 협심증 증상이 다시 재발되었으며 기전은 정확히 확인되지 않았지만 분할치료 도중에 확인하는 정규 흉부 X-ray(chest X-ray)상에 폐렴(pneumonia)의 빈도가 훨씬 증가하였다.

종양내의 최하 및 평균온도(minimum or average temperature)의 측정은 온열요법의 치료효과를 결정하는데 가장 중요한 요소로 작용된다⁶⁾. 그러나 고주파 유전자열형 온열치료기로서 종양중심의 온도는 치료영역의 온도에까지 상승시킬 수는 있지만 종양 전부분을 균일하게(homogenous) 온도를 상승시킬 수가 없기 때문에 42°C 이상의 최하 및 평균온도를 측정하기란 상당한 어려움이 있다. 따라서 종양내의 온도는 항상 균일한 온도분포가 되지 못한다는 것이 현재 온열요법의 국소치료를 높이는데 가장 큰 난점으로 작용되고 있다^{6, 8)}. 최근에는 Thermal video, mapping system을 이용한 온도분포 및 강내(조직) 온열요법을 동시에 시행하는 방법등 종양내 균일한 온도분포를 얻기 위해 많은 연구가 진행되고 있다.

결 론

1992년 4월부터 12월까지 고신의료원 치료방사선과에 내원한 수술이 불가능하게 진행된 악성종양환자 110명에 대하여 온열요법과 방사선치료 및 항암제 치료를 병용하여 치료한 결과,

- (1) 임상적, 방사선학적 및 병리조직학적 전체 국소치료율(CR+PR)은 64% (CR : 17%, PR : 47%)였다.
- (2) 방사선치료와 온열요법을 병용한 환자군의 국소치료율(CR+PR)은 75% (CR : 24%, PR : 52%)였고, 항암제치료와 병용한 환자군의 국소치료율은

41%(CR : 3%, PR : 38%)로 방사선치료와 온열요법을 병용한 환자군의 국소치료율이 높은 결과를 보였다.

- (3) 높은 국소치료율을 나타내기 위한 온열요법의 조건은 최소한 40.1°C 이상의 종양내 온도와 8회이상의 가온횟수로 나타났다.
- (4) 종양내 온도, 가온횟수 등이 국소치료율에 영향을 미치는 인자로 나타났다.
- (5) 온열요법의 합병증은 피부의 화상 및 치료부위의 국소동통이 가장 많았으며 지방괴사 및 섬유화의 빈도도 많았다. 그리고 흉부(chest)에 온열요법과 방사선치료 병용시 폐렴의 빈도가 증가하였다.
- (6) 심부성종양(특히 폐암, 간암, 담도암, 췌장암, 대장암)에서는 직접적인 종양내 온도를 측정할 수가 없어 간접적으로 정상조직내에서 측정한 온도가 정확한 종양내의 온도는 아니지만 향후 치료 온도의 지침은 될 수 있었다.

현재 사용하고 있는 온열요법 기기중 8MHZ 고주파 유전자열형 기기(Cancermia GHT-RF 8MHZ)가 표재성 및 심재성 종양(superficial and deep seated tumor), 조직학적형태 등에 관계없이 널리 이용되고 있지만 몇가지의 저해인자들이 있어 향후 정확한 종양내 온도측정을 위한 연구와 동물실험 및 임상실험을 통한 종양내 온도와 정상조직내 온도와의 상관관계 연구 등 높은 국소치료율을 얻기 위한 부단한 노력이 있어야 할 것으로 사료되며 이번 본원의 연구 또한 앞으로의 많은 임상실험과 경험을 위한 기초자료로 삼고자 한다.

REFERENCES

1. Abe M, Hiraoka M, Takahashi M et al : Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8MHZ RF capacitive heating device(Thermotron RF-8) in combination with radiotherapy for

- cancer therapy. *Cancer* 58 : 1589—1595, 1986
2. Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C et al : Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 9 : 1125—1134, 1983
 3. Bae HS : External radiotherapy combined with hyperthermia in the carcinoma of extrahepatic biliary system. *J. Korean Soc. Ther. Radiol.* 10 : 49—58, 1992
 4. Bicher HI, Sandhu TS, Hetzel FW : Hyperthermia and Radiotherapy in combination : A clinical fractionation regime. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 6 : 867—870, 1980
 5. Choi IB, Kin CY and Bahk YW : Effect of step-up and step-down hyperthermia on skin of mice. *J. Korean Soc. Ther. Radiol.* 6 : 155—161, 1988
 6. Dewhirst MW, Sim DA, Sapareto SA et al : Importance of minimum tumor temperature in determining early and late-term response of spontaneous canine and feline tumor to heat and radiation. *Cancer Res.* 44 : 43—50, 1984
 7. Emani B, Myerson RJ, Cardenes H et al : Combined hyperthermia and radiotherapy in the treatment of superficial tumors : Results of a prospective randomized trial of hyperthermia fractionation (1/wk vs 2/wk). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 24 : 145—152, 1992
 8. Higaoka N, Jo S, Akuta K et al : Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumor : I studies on thermometry. *Cancer* 60 : 121—127, 1987
 9. Hiraoka M, Jo S, Dodo Y et al : Clinical results of RF hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of radioresistant cancer. *Cancer* 54 : 2898—2904, 1984
 10. Kato H, Hiraoka M, Nakajima J et al : Deep-heating characteristics of RF capacitive heating device. *Int. J. Hyperther.* 1 : 15—28, 1985
 11. Lee CKK, Song CW, Rhee JG et al : Clinical experience with thermotron RF-8 capacitive heating for bulky tumors : University of Minnesota Experience. *Radiology Clinics of North America* 27 : 543—558, 1989
 12. Loh JJK, Seong JS, Suh CO et al : Cooperative clinical studies of hyperthermia using a capacitive type heating device GHT-RF8 (Greenytherm). *Yonsei Medical Journal* 30 : 72—80, 1989
 13. Luk KH, Francis ME, Perez CA et al : Combined radiotherapy and hyperthermia : Comparison of two treatment schedule based on data from a registry established by the RTOG. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 10 : 801—809, 1984
 14. Manning MR, Cetas TC, Miller RC et al : Clinical hyperthermia : Results of a phase I trial employing hyperthermia alone or in combination with external beam or interstitial radiotherapy. *Can-*

- cer 49 : 205-216, 1982
15. Meyer JL : The clinical efficacy of localized hyperthermia. Cancer Res.(suppl.) 44 : 4745s-4751s, 1984
16. Moffat FL, Gilas T, Calhoun K et al : Further experience with regional RF hyperthermia and Cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. Cancer 55 : 1291-1295, 1985
17. Oh YT, Seong JS, Shin HS et al : Biochemical changes of liver function in patients with hepatocellular carcinoma following radiotherapy and hyperthermia. J. Korea Soc. Ther. Radiol. 11 : 109-117, 1993
18. Park CI, Huh SJ, Ha SW : An experimental study on the effect of hyperthermia on radiotherapy of mammary carcinoma of rat. J. Korean Soc. Ther. Radiol. 2 : 167-171, 1984
19. Rhee JG, Lee CKK, Osborn J et al : Precooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 20 : 1009-1015, 1991
20. Storm FK : Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiologic clinics of North America 27 : 621-627, 1989
21. Yoo MH, Lee KJ, Rhee CS : An experimental study on the effects of hyperthermia and radiotherapy on the Rat's kidney. J. Korean Soc. Ther. Radiol. 7 : 157-170, 1989
22. Yoon SC, Oho YK, Gil HJ et al : Effect of microwave hyperthermia on radiotherapy of human malignant tumor on analysis of clinical response of 42 patients. J. Korean Soc. Ther. Radiol. 5 : 31-36, 1987