

진행된 위암의 온열 병용치료의 결과 —59예의 대상환자—

고신대학교 의학부 치료방사선과, 소화기 내과*

문창우, 김영호, 정태식, 엄하용, 구자영*

Results of Combined Treatment of Hyperthermia in locally Advanced Inoperable Gastric Cancer —In cases of 59 patients—

Chang Woo Moon M.D., Young Ho Kim, M.D., Tae Sig Jeoung, M.D.,
Ha Yong Yum, M.D., and Ja Young Koo, M.D.*

Departments of Therapeutic Radiology and Internal Medicine,
Kosin Medical College, Pusan, Korea*

—Abstract—

Purpose : This study is conducted to evaluate the local response rates and survival rates with median survival time(MST) following thermoradiotherapy or thermochemotherapy in locally advanced inoperable gastric cancer.

Materials and Methods : 7 patients treated with thermoradiotherapy(RT+HT, Group I) and 52 patients treated with thermochemotherapy(CTX+HT, Group II) were enrolled in this study. Hyperfractionated radiotherapy(135cGy/fr., 2fr./day) using 6-10MV Linac was delivered to gastric mass and regional lymph nodes with total doses of 40.5-54Gy(median : 42.5 Gy). Chemotherapy with FI(5FU+Interferon) and EAP(Etoposide+Adriamycin+Cisplatin) regimens was administered. Hyperthermia using 8 MHz RF capacitive equipment (CANCERMIA GHT-8) was performed within 10-15minutes following irradiation, and simultaneously chemotherapy with 2 times/week, 40-60min./time. The estimation for local response rate was used computed tomography(CT) with/without endoscopic examination, and it was divided into complete response(CR), partial response(PR) and no response(NR) groups. The survival rate was calculated by Kaplan-Meier method.

Results : Overall local response rate(CR+PR) was 67.8% (40 patients) with 5.1% (3 patients) in CR and 62.7% (37 patients) in PR. The local response rates by treatment modality was 100

% (CR : 14.3%, PR : 85.7%) in Group I and 63.4% (CR : 3.8%, PR : 59.6%) in Group II. There was no statistical significance. The local response rate by heating session was 64.2% (CR : 1.9%, PR : 62.3%) in less than 7 session group and 100% (CR : 33.3%, PR : 66.7%) in more than 8 session group. There was statistically significant difference ($p=0.002$). However, there were not statistically significant differences in comparison of local response rates by other factors (age, sex, heating temperature, chemotherapy regimen). Overall 1 and 2 years survival rates with MST were 25.4%, 15.9% with 8 months, respectively. The 1 and 2 years survival rates (MST) by treatment modality were 0%, 0% (6 months) in Group I and 28.9%, 17.3% (8 months) in Group II. There was statistically significant difference ($p=0.02$). The 1 and 2 years survival rates (MST) by age were 0%, 0% (4 months) in less than 49 years Group and 29.4%, 17.7% (9 months) in more than 50 years group. There was statistical significance ($p=0.013$). However, there were no statistically significant differences in comparison of survival rates and MST by other factors (sex, heating session, heating temperature, chemotherapy regimen, response status). Two patients (3.4%) out of 59 patients experienced complications, and the most serious complication was subcutaneous fat necrosis.

Conclusion : From this study we found that the local response rate was high in Group I, but the survival rate was high in Group II. Therefore, it is concluded that thermo-chemo-radiotherapy is strongly recommended to increase local response rate and survival rate in locally advanced inoperable gastric cancer.

*** Key Words :** Advanced gastric cancer, Local response rate, Survival rate, Hyperthermia.

서 론

위암은 한국에서 가장 발생빈도가 높은 암이며 암으로 인한 사망원인으로도 수위를 차지하고 있다.²⁾ 최근에는 여러 가지 선별 검사(screening test)를 통해 조기위암의 진단 및 발견율이 대단히 높아졌지만 여전히 수술이 불가능하게 진행된 상태로 발견되는 경우가 많은 편이다. 위암의 전체적인 발생빈도가 감소 추세를 보이고 있고 여러 가지 치료법이 도입되었지만 생존율은 큰 변화를 보이지 않고 있다. 위암의 근본적인 치료는 근치적 수술이며 수술이 불가능한 경우는 항암제 치료, 방사선 치료 및 이들의 병용치료를 시행한다. 그러나 결과는 만족스럽지 못한 상태이다.^{1,3,15,17,41)}

고신대학교 복음병원 치료방사선과에서는 1992년부터 RF(radiofrequency) 8 MHz 유전자열형(ca-

pactive) 온열치료기(CANCERMIA GHT-8)가 도입되어 많은 환자를 대상으로 온열치료를 시행하여 왔다. 지난 수십년간 온열치료의 임상적 적용이 표재성 종양에는 광범위하게 적용되어 좋은 성적을 나타내는 것으로 보고되어 왔지만 심재성 종양이나 아주 큰 표재성 종양에는 열전달 장치의 부재와 종양내 온도측정에 대한 어려움 등으로 많은 제한을 받아왔다.²¹⁾ 그러나 최근 신체 깊숙히 열을 전달할 수 있는 RF를 이용한 온열치료기의 개발로 심재성 종양에 대한 온열치료가 활발해져 좋은 성적을 거두고 있다.^{6,9,18,23,36,39)} 이 연구는 수술이 불가능하게 국소적으로 진행된 위암환자에서 방사선-온열 및 항암제-온열 병용치료를 실시한 후 국소관해율, 생존율 및 중양생존기간을 알아보고 치료성적에 영향을 미치는 인자들을 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 (Table 1)

1992년 4월부터 1993년 12월까지 고신대학교 치료방사선과에서 방사선-온열 및 항암제-온열 병용 치료를 받았던 수술이 불가능한 진행된 위암환자 59예를 대상으로 하였다. 전체 59예중 7예(11.9%)는 방사선-온열 병용치료를 받았으며 52예(88.1%)는 항암제-온열 병용치료를 받았다. 연령분포는 24-77세(중앙값 : 61세)였으며 8예(13.6%)는 49세이하였으며 51예(86.4%)는 50세이상이었다. 남자가 32예(54.2%)였고 여자는 27예(45.8%)였다. 병리조직학적 세포의 형태는 59예 전부 선암이었다.

2. 방사선 치료

방사선 치료는 6-10MV 선형가속기(Linac)를 이용하여 다분할(hyperfractionated, 135cGy/fr., 2fr./day, 10fr/wk)조사로 위 종양 및 주위 임파절을 포함하는 범위로 전-후 2문 대향조사(anterior-posterior opposing portals)를 총선량 40.5Gy까지 조사하였다. 그리고 추가조사가 필요한 경우는 위 종양 및 침범된 주위 임파절만 포함하는 범위로 4문 대향조사(4 portals)를 총선량 54Gy까지 조사하였다.

3. 항암제 치료

항암제 치료는 FI(5FU+Interferon) 또는 EAP(Etoposide+Adriamycin+ Cisplatin) regimens을 사용하여 주사하였다. 항암제 치료를 받은 52예중 29예(55.8%)는 FI regimen을, 23예(44.2%)는 EAP regimen을 사용하였다.

4. 온열 치료

온열치료는 RF-8MHz 유전자열형 온열치료기(CANCERMIA GHT-8)를 이용하여 2회/주를 기준으로 방사선 치료후 10-15분 이내에 또는 항암제 치료와 동시에 시작하였다. 지름 300mm의 극판(electrode)을 복벽의 전후에 접촉시킨후 전복벽의 피하지방층의 RF에 대한 과도한 열흡수를 방지하기 위하여 7-10°C로 5-10분간 예냉각을(precooling)을 실

시한 후 40-60분간의 실질적인 온열치료를 시행하였다.^{4,21,23,36)} 전체 대상환자 59예중 53예(89.8%)가 7회이하를, 6예(10.2%)가 8회이상의 온열치료를 받았다. 직접적인 종양내 온도는 측정하기가 어려워 위장(gastric cavity)내에서 간접적으로 온도를 측정하였다. 온열치료를 시작하기전에 Levin-tube를 통해 온도측정기(thermocomple)를 미리 삽입하여 온열치료를 시행하는 동안 10분간격으로 온도를 측정하여 전체 40-60분간의 평균온도를 구하였다. 온열치료를 실시하는 동안 위장관내의 평균온도 분포는 9예(15.3%)에서 39.9°C이하로, 24예(40.7%)에서 40-42.4°C로, 그리고 26예(44.1%)에서 42.5°C이상의 온도분포로 보였다. 온열치료기에 표시되는 power값의 평균은 1300-1500Watt였으며 15-20분 간격으로 혈압, 맥박 및 구강온도를 확인하여 전신상태를 점검하였으며 진통제나 진정제 등은 사용하지 않았다.

5. 국소관해율 및 생존율의 평가

국소관해율의 평가는 치료후 3-6개월후 컴퓨터 단층촬영(CT)과 함께 때로는 내시경 검사를 이용하여 치료전 초기상태와 비교하여 임상적으로 판정을 하여 완전관해(CR), 부분관해(PR), 무반응(NR)으로 구분하였으며 Chi-Square test를 통해 통계학적 유의성을 조사하였고 생존율 및 평균 생존기간의 계산은 SPSS program을 이용하여 Kaplan-Meier method로 산출하였으며 Log-rank test로 통계학적 유의성을 조사 하였다. 생존율 계산을 위한 추적조사의 시발점은 온열치료를 실시한 첫날을 기준으로 하였으며 추적기간은 3-36개월(중앙값 : 25개월)이었다.

결 과

1. 국소관해율 (Table 2)

병용치료후 관찰한 전체 59예의 국소관해율(CR+PR)은 67.8%(40예)였으며 CR이 5.1%(3예)였고 PR이 62.7%(37예)였다. 치료방법(treatment modality)에 따른 국소관해율을 보면 Group I(RT+HT)에서는 100%(CR : 14.3%, PR : 85.7%)였고

Group II (CTX+HT)에서는 64.4% (PR : 3.8%, PR : 39.6%)였으나 통계학적 유의성은 발견할 수 없었다. 온열치료의 횟수(heating session)에 따른 국소관해율을 보면 7회이하군에서는 74.2% (CR : 1.9%, PR : 62.3%)였고, 8회이상군에서는 100% (CR : 33.3%, PR : 66.7%)로 관찰되어 통계학적 유의성($p=0.002$)을 발견할 수 있었다. 특히 Group II에서 7회이하군에서 59.6% (CR : 0%, PR : 59.6%)였고 8회이상군에서는 100% (CR : 40%, PR : 60%)로 관찰되어 통계학적 유의성($p=0.0001$)을 확인할 수 있었다. 그러나 Group I에서의 결과는 통계학적 유의성을 발견할 수 없었다. 그리고 나이(age), 성별(sex), 위장관내 온도(heating temperature), 항암제 종류(chemotherapy regimen)등에 대한 국소관해율의 분석에서는 통계학적 유의성을 발견할 수 없었다.

2. 생존율 및 중앙생존기간(Table 3, 4)

전체 59예에 대한 1년 및 2년 생존율은 각각 25.4%, 15.3%였고 중앙생존기간(median survival time, MST)은 8개월로 관찰되었다(Fig.1). 치료방법에 의한 1년 및 2년 생존율(및 중앙생존기간)은 Group I에서 0%, 0% (MST : 6개월)였고, Group II에서는 28.9%, 17.3% (8개월)로 각각 관찰되어 통계학적 유의성($p=0.02$)을 발견할 수 있었다(Fig. 2). 나이에 의한 1년 및 2년 생존율(및 MST)은 49세이하군에서는 0%, 0% (4개월)였고 50세이상군에서는 29.4%, 17.7% (9개월)로 각각 관찰되어 통계학적 유의성($p=0.013$)이 있었다. 특히 Group II에서 49세이하군에서 0%, 0% (4개월)였고 50세이상군에서는 31.9%, 19.2% (9개월)로 관찰되어 통계학적 유의성($p=0.04$)이 있었다. 그러나 Group I에서의 결과는 통계학적 유의성을 발견할 수 없었다. 국소관해율에 대한 통계학적 유의성이 있었던 온열치료의 횟수에 의한 1년 및 2년 생존율(및 MST)은 7회이하군에서 26.4%, 15.1% (8개월)였고 8회이상군에서는 16.7%, 16.7% (10개월)로 관찰되어 통계학적 유의성을 발견할 수 없었다. 그리고 국소반응 상태, 성별, 위장관내 온도, 항암제 종류등에 따른 생존율 및 중앙

생존기간의 분석에서는 통계학적 유의성을 발견할 수 없었다.

3. 합병증

병용치료후 발생한 합병증은 전체 대상환자 59예중 2예(3.4%)에서 나타났으며 2예 모두 Group II에서 발생하였으며 1예는 2, 피부 화상이었고 1예는 피하지방층의 괴사였다.

고 찰

위암의 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 종양의 침범 정도(stage)이다. 원발병소가 진행될수록, 주위 임파절 전이가 많을수록 생존율은 급격히 감소한다고 보고되고 있다(8,34). 수술이 불가능하게 국소적으로 진행된 위암환자의 경우는 항암제 치료, 방사선 치료 및 이들의 병용치료를 시행하고 있지만 치료의 결과는 극히 만족스럽지 못한 상태이다. 진행된 위암환자에서의 방사선 치료의 적용은 제한적이지만 위암으로 인한 증상의 완화 및 생명의 연장에는 많은 도움을 주고 있다고 보고되고 있다. 방사선 치료로 인한 증상 완화의 효과는 평균 50-70% 정도 되며 0-20% 정도의 5년 생존율(MST : 4-18개월)을 관찰할 수 있으며 그 중 5-10%에서는 완치가 가능하다고 보고되기도 하였다.^{5,11,12,16,19,25} Gunderson,¹⁷ Caudry⁷등은 방사선 단독치료로써 8-17%의 CR이 있었다고 보고하였고 Tsukiyama⁴¹ 등은 70%의 국소관해율을 관찰하였고 중앙생존기간이 CR에서는 26.5개월, PR에서는 7.3개월, NR에서는 3.2개월이었다고 보고하였다. Wieland⁴³ 등은 106예의 환자를 대상으로 60Gy의 방사선 치료후 8%, 5%의 3년, 5년생존율을 각각 획득하였다고 보고하였다. 진행된 위암에서의 항암제치료는 광범위하게 시행되고 있지만 국소관해율 및 생존율의 뚜렷한 상승효과는 보이지 못하고 있다. 5-Fluorouracil, Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexate, BCNU, Methyl-CCNU, Etoposide등을 이용한 복합 항암제 치료로써 25-50%의 국소관해율을 보였지만 중앙생존기간은 평균 5-17개월이었다고 보고하고

있다.^{1,3,8,22,27,28,32,34,40)}

심재성 종양에 대한 온열치료의 효과에 대한 연구는 많은 연구자들에 의해 진행되어 왔으며 특히 진행된 악성종양에서 방사선 치료 및 항암제 치료와의 병용치료를 시행함으로써 국소관해를 및 생존율을 높이고 국소재발율을 감소시킨다고 보고하고 있다.^{10,18,31,33,35,37,42)} 그러나 진행된 위암에서의 온열치료의 효과에 대한 연구는 아직까지는 미미한 상태이며 현재 보고된 대다수의 연구는 수술 및 복강내 온열치료 또는 전신온열치료의 결과를 보고하고 있다.

Maeda²⁴⁾ 등은 진행된 위암에서 전신온열치료를 시행하여 16.7%의 국소관해를 보였다고 보고하였다. Fugimoto¹³⁾ 등은 진행된 위암에서 수술 및 복강내 온열치료를 시행한 결과 복강내 재발율이 현저히 감소하였고 12.5개월의 중앙생존기간을 보였다고 보고하였다. Fugimura¹⁴⁾ 등은 복강전이 환자에서 복강내 온열-항암제 병용치료로써 37%의 1년 생존율을 보였다고 보고하였고 Kakehi,²⁰⁾ Mukojima²⁹⁾ 등은 항암제-온열 병용치료를 실시하여 각각 39%, 40%의 국소관해를 보였다고 보고하였다. 또한 Shchepoten³⁸⁾ 등은 수술전 방사선-온열치료를 실시하여 수술전 방사선 단독치료에 비해 3년 및 5년생존율을 의미있게 증가시켰다고 보고하기도 하였다. 그리고 Minakuchi²⁶⁾ 등에 의하면 진행된 위암에서 방사선-온열 병용치료를 실시함으로써 중앙으로 인한 증상을 완화시키고 중앙의 크기를 감소시켰으며 중앙생존기간의 현저한 연장을 관찰하였다고 보고하였으며 Nagata³⁰⁾ 등은 21예의 진행된 위암환자를 대상으로 방사선-온열 병용치료를 실시한 결과 88.9%(CR: 16.7%, PR: 72.2%)의 국소관해를 보였고 39.1%의 1년 생존율을 관찰하였으며 중앙생존기간은 CR에서 18개월, PR에서 9개월이었다고 보고하였다.

본 연구에 의하면 Group I의 국소관해율은 100%로 Nagata³⁰⁾ 등에 의한 국소관해율보다 높았으며 Group II에서의 국소관해율은 63.4%로 Kakehi,³⁹⁾ Mukojima²⁹⁾ 등에 의한 국소관해율보다 높은 결과를 보였다. 또한 여러 연구자들에 의해 보고된 방사선

단독치료 및 항암제 단독치료의 국소관해율보다도 높은 결과를 보여 상당히 고무적 결과를 보였다고 판단하였다. 그러나 Group I에서의 1년, 2년 생존율 및 중앙생존기간은 각각 25.4%, 15.3% 및 8개월로 Nagata³⁰⁾ 등의 결과와 차이가 없었으며 CR 및 PR군의 중앙생존기간이 각각 10개월, 7개월로 Nagata³⁰⁾ 등의 결과보다 짧은 생존기간을 보여주었다. 그러나 Group II에서의 1년, 2년 생존율 및 중앙생존기간은 28.9%, 17.3% 및 8개월로 관찰되어 항암제 단독치료에 비해서 높은 결과를 보여주었으며 Group I에 비해서도 통계학적 유의성($p=0.02$)이 있게 생존율의 증가를 보여주었다.

본 연구에서의 전체 환자의 국소관해율에 따른 생존율 및 중앙생존기간의 분석에서 통계학적 유의성을 발견할 수 없어 CT 및 endoscopy를 이용한 국소관해율의 임상적인 판정에 신뢰도가 떨어진다고 판단되어 국소관해 판정을 위한 새로운 방법이나 촬영이 시도되어야 한다고 생각되었다. 그리고 Group I에서 보다는 Group II에서의 생존율 및 중앙생존기간이 통계학적으로 유의성이 있게 높은 것에 대해서는 진행된 위암의 사망은 국소재발보다는 원격전이에 기인한다는 것을 암시해 주는 것이라고 판단된다.

결 론

수술이 불가능하게 국소적으로 진행된 59예의 위암환자에서 방사선-온열(Group I) 또는 항암제-온열(Group II) 병용치료를 시행하여 국소 관해율(CR+PR) 및 생존율을 평가해 본 결과 국소 관해율은 Group I에서 높았으며($p=NS$) 2년 생존율은 Group II에서 높았다($p=0.02$). 그러나 뚜렷한 생존율의 상승효과는 보이지 않았다. 따라서 국소관해율을 높이고 생존율의 향상을 도모하기 위해서는 좀 더 적극적인 병용치료(예를 들면 방사선-온열-항암제 병용치료+수술)가 모색되어야 할 것으로 판단되었다.

참고문헌

1. 공덕경, 이상욱, 한병훈 등 : 진행성 위암에 대한 5FU, Adriamycin 및 Cisplatin(FAC) 병용화학요법의 치료효과. 대한 암학회지. 22, 144-150, 1990.
2. 대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석보고서. 17-20, 1995.
3. 이상욱, 최영식, 구자영 등 : 진행성 위암에 대한 5FU, Adriamycin, Cisplatin 및 OK-432를 이용한 병용화학면역요법의 치료효과. 대한소화기병학회. 23, 39-46, 1991.
4. Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, et al : Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating devices (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. Cancer, 58, 1589-1595, 1986.
5. Asakawa H, Takeda T : High energy X-ray therapy of gastric carcinoma. J Tpn Soc Cancer Ther, 8, 362, 1973.
6. Bicher HI, Sandhu TS, Hetzel FW : Hyperthermia and radiotherapy in combination : A clinical fraction regime. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 6, 867-870, 1980.
7. Caudry M, Escarmant P, Maire JP, et al : Radiotherapy of gastric cancer with a three field combination : feasibility, tolerance, and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 13, 1821-1827, 1987.
8. Devita VJ Jr., Hellman S, Rosenberg SA : Cancer principles and practice of oncology. 5th edit. Lippincott, Philadelphia. 1021-1054, 1997.
9. Emami B, Myerson RJ, Cardness H : 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 Radiat Oncol Biol Phys, 24, 145-152, 1992.
10. Emami B, Myerson RJ, Scott C, et al : Phase I/II study, combination of radiotherapy and hyperthermia in patients with deep-seated malignant tumors : Report of a pilot study by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 20, 73-91, 1991.
11. Falkson G : Halogenated pyrimidines as radio-potentiators in the treatment of stomach cancer. Prog Biochem Pharmacol, 1, 695-712, 1965.
12. Freid JR, Goldberg H, Tenzel W, et al : Cobalt-60 beam therapy : Three year's experience at Montfiore Hospital(New York). Radiology, 67, 200-209, 1956.
13. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokbun M, et al : Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. Cancer, 64, 154-160, 1989.
14. Fujimura T, Yonemura Y, Urade M : Continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin and mitomycin C for peritoneal dissemination in gastric cancer. J Jan Society of Cancer Therapy, 24, 1415-1424, 1989.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group : A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Cancer, 9, 1771-1777, 1982.
16. Gunderson LL, Hoskins B, Cohen AM, et al : Combined modality treatment of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 9, 965-972, 1983.
17. Gunderson LL, Martin JK, O'Connell MJ, et al : Local control and survival in locally advanced gastrointestinal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 12, 661-665, 1986.
18. Hiraoka M, Jo S, Dodo Y, et al : Clinical results of radiofrequency hyperthermia combined with radiation in the treatment of radioresistant cancers. Cancer, 54, 2898-2904, 1984.
19. Holbrook MA : Radiation therapy : Current concepts in cancer. Gastric cancer : Treatment principles. JAMA, 228, 1289, 1974.
20. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T et al : Multi-

- institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperth*, 6, 719-740, 1990.
21. Lee CKK, Song CW, Rhee JG, et al : Clinical experience with Thermotron RF-8 capacitive heating for bulky tumors ; University of Minnesota experience. *Radiologic Clinics of North America*, 27, 543-558, 1989.
22. Levi JA, Dalley DN, Aroney RS : Improved combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br Med J*, 2, 1471, 1979.
23. Loh JJK, Seong JS, Suh CO : Cooperative clinical studies of hyperthermia using a capacitive type heating device GHT-RF8(Greentherm). *Yonsei Med J*, 30, 72-80, 1989.
24. Maeda S, Koga A : Clinical evaluation of total body hyperthermia for cancer analyzed from data collected in Japan. *J Jan Society of Cancer Therapy*, 22, 763-770, 1987.
25. Mantell BS : Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. *Br J Surg*, 69, 69-76, 1982.
26. Minakuchi H, Hirayama R, Sawai S, et al : Clinical trials of long-term RF local hyperthermia for advanced gastric cancer. *Jan J Surg*, 20, 238-239, 1990.
27. Moertel CG, Mittleman JA, Bakermeier RF, et al : Sequential and combination chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer*, 38, 678, 1976.
28. Moertel CG, Rubin J, O'Connell MJ, et al : A phase II study of combined 5FU, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 4, 1053, 1986.
29. Mukojima T, Mizuguchi N, Iti M : Effect of hyperthermic treatment using 8 MHz RF Thermotron combined with chemotherapy on inoperable gastric cancer. *Hyperthermic Oncology in Japan '89*, edited by Sato M. 439-441, 1990.
30. Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, et al : Clinical experience in the thermoradiotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Hyperth*, 11, 501-510, 1995.
31. Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, et al : Radiofrequency capacitive hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of abdomen and pelvic deep-seated tumors. In *Hyperthermic Oncology, Japan, Proceedings 3rd JSHO*, edited by Onoyama Y, Mag Bros Inc., 371, 1986.
32. O'Connell MJ, Stablein DM : Randomized study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. *Cancer*, 53, 13, 1984.
33. Overgaard J : Fractionated radiation and hyperthermia : Experimental and clinical studies. *Cancer*, 48, 1116-1122, 1981.
34. Peres CA, Brady LW : Principles and practice of radiation and oncology. 3rd edit. Lippincott, Philadelphia. 1449-1466, 1997.
35. Petrovich Z, Langholtz B, Gibbs FAJ, et al : Regional hyperthermia for advanced tumor : A clinical study of 353 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16, 601-607, 1989.
36. Rhee JG, Lee CKK, Osborn J : Pre-cooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20, 1009-1015, 1991.
37. Sappozink MD, Gibbs FAJ, Gates KS, et al : Regional hyperthermia in the treatment of clinically, advanced, deep-seated malignancy. Results of a pilot study employing an annular array applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10, 775-786, 1984.
38. Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, et al : Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol*, 3, 37-44, 1994.
39. Storm FK : Clinical hyperthermia and chemotherapy. *Radiologic Clinica of North America*, 27,

- 621-627, 1989.
40. The Gastrointestinal Tumor Study Group : A comparative clinical assessment of combination of chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 49, 1362, 1982
41. Tsukiyama I, Akina Y, Kajiura T, et al : Radiation therapy for advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15, 123-127, 1988.
42. U L, Noell KT, Woodward KF, et al : Microwave induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumors. *Cancer*, 45, 638-646, 1980.
43. Weiland C, Hymmen U : Megavoltage therapy for malignant gastric tumors. *Strahlentherapie*, 40, 20, 1972.

Table 1. Patients Characteristics

Factors	No. of Patients(%)		
	RT+HT	CTX+HT	Total
Tx. modality	7(11.9)	52(88.1)	59
Age : 24-77 years (median : 61 years)			
≤ 49	3(42.9)	5(9.6)	8(13.6)
≥ 50	4(57.1)	47(90.4)	51(86.4)
Sex			
male	5(71.4)	27(51.9)	32(54.2)
female	2(28.6)	25(48.1)	27(45.8)
Heating session			
≤ 7	6(85.7)	47(90.4)	53(89.8)
≥ 8	1(14.3)	5(9.6)	6(10.2)
Heating temperature			
$\leq 39.9^{\circ}\text{C}$	—	9(17.3)	9(15.3)
$40.0-42.4^{\circ}\text{C}$	3(42.9)	21(40.4)	24(40.7)
$\geq 43.5^{\circ}\text{C}$	4(57.1)	22(42.3)	26(44.1)
CTX regimen			
FI	—	29(55.8)	29
EAP	—	23(44.2)	23

#RT : radiotherapy CTX : chemotherapy HT : hyperthermia Tx. : treatment

Table 2. Response Rate

Factors	CR(%)	PR(%)	NR(%)	p value
Overall	5.1	62.7	32.2	
Tx. modality				
RT+HT	14.3	85.7	0	
CTX+HT	3.8	59.6	36.5	NS
Age ≤ 49	0	62.5	37.5	
≥ 50	5.9	62.5	31.4	NS
Age vs Tx. modality				
RT+HT ≤ 49	0	100	0	
≥ 50	25.0	75.0	0	NS
CTX+HT ≤ 49	0	40.0	60.0	
≥ 50	4.3	61.7	34.0	NS
Sex male	6.3	65.6	28.1	
female	3.7	59.3	37.0	NS
Sex vs Tx. modality				
RT+HT male	20.0	80.0	0	
female	0	100	0	NS
CTX+HT male	3.7	63.0	33.3	
female	4.0	56.0	40.0	NS
Heating session				
≤ 7	1.9	62.3	35.8	
≥ 8	33.3	66.7	0	0.002
Heating session vs Tx. modality				
RT+HT ≤ 7	16.7	83.3	0	
≥ 8	0	100	0	NS
CTX+HT ≤ 7	0	59.6	40.4	
≥ 8	40.0	60.0	0	0.0001
Heating temperature				
$\leq 39.9^{\circ}\text{C}$	0	55.6	44.4	
40.0-42.4 $^{\circ}\text{C}$	4.2	66.7	29.2	
$\geq 42.5^{\circ}\text{C}$	7.7	61.5	30.8	NS
Heating temp. vs Tx. modality				
RT+HT 40.0-42.4 $^{\circ}\text{C}$	33.3	66.7	0	
$\geq 42.5^{\circ}\text{C}$	0	100	0	NS
CTX+HT $\leq 39.9^{\circ}\text{C}$	0	55.6	44.4	
40.0-42.4 $^{\circ}\text{C}$	0	66.7	33.3	
$\geq 42.5^{\circ}\text{C}$	9.1	54.5	36.4	NS
CTX regimen				
FI	6.9	51.7	41.4	
EAP	0	69.6	30.4	NS

p value : Chi-square test

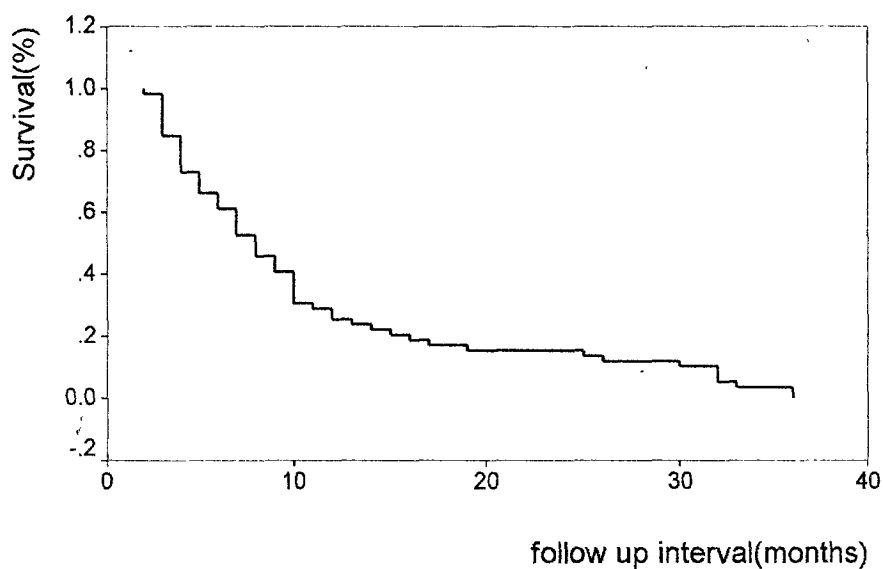
Table 3. Survival Rate and Median Survival Time(MST) I

Factors	1ySR(%)	2ySR(%)	MST(months)	p value
Overall	25.4	15.3	8	
Tx. modality				
RT+HT	0	0	6	0.02
CTX+HT	28.9	17.3	8	
Response				
CR	33.3	33.3	10	NS
PR	18.9	10.8	7	
NR	36.8	21.1	10	
Age				
≤ 49	0	0	4	0.013
≥ 50	29.4	17.7	9	
Sex				
male	18.8	9.4	8	NS
female	33.3	22.2	8	
Heating session				
≤ 7	26.4	15.1	8	NS
≥ 8	16.7	16.7	10	
Heating temperature				
≤ 39.9℃	66.7	33.3	16	NS
40.0-42.4℃	16.7	8.3	6	
≥ 42.5℃	19.2	15.4	8	
CTX regimen				
FI	24.1	13.8	7	NS
EAP	34.8	21.7	10	

p value : Log-Rank test

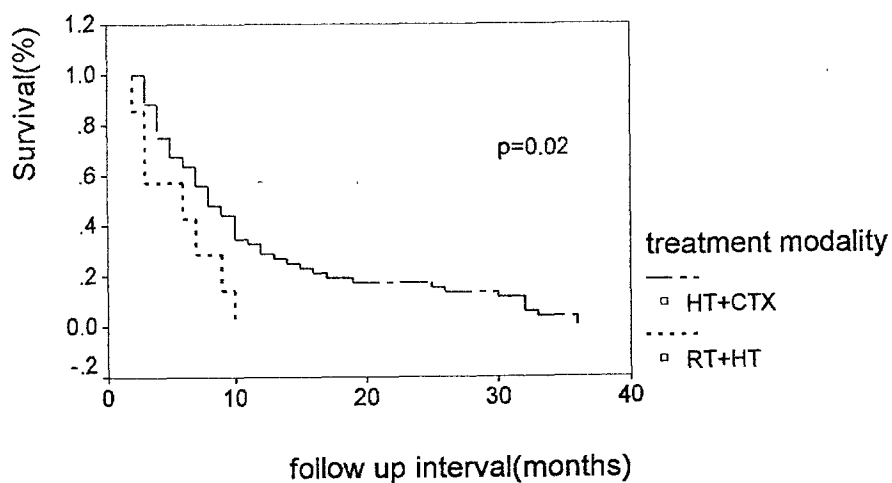
Table 4. Survival Rate and Median Survival Time(MST) II

Factors		1ySR(%)	2ySR(%)	MST(months)	p value
Response vs Tx. modality					
RT+HT	CR	0	0	9	NS
	PR	0	0	3	
CTX+HT	CR	50	50	10	NS
	PR	22.6	12.9	7	
	NR	36.8	21.1	10	
Age vs Tx. modality					
RT+HT	≤49	0	0	6	NS
	≥50	0	0	3	
CTX+HT	≤49	0	0	4	0.04
	≥50	31.9	19.2	9	
Sex vs Tx. modality					
RT+HT	male	0	0	7	NS
	female	0	0	2	
CTX+HT	male	22.2	11.1	8	NS
	female	36.0	24.0	8	
Heating session vs Tx. modality					
RT+HT	≤7	0	0	6	NS
	≥8	0	0	3	
CTX+HT	≤7	29.8	17.0	8	NS
	≥8	20.0	20.0	10	
Heating temp. vs Tx. modality					
RT+HT	40.0－42.4℃	0	0	3	NS
	≥42.5℃	0	0	6	
CTX+HT	≤39.9℃	66.7	33.3	16	NS
	40.0－42.4℃	19.1	9.5	7	
	≥42.5℃	22.7	18.2	9	



Overall survival rate by combined treatment of hyperthermia in locally advanced inoperable gastric cancer

Fig. 1. Overall survival rate



Survival comparison of thermo-radiotherapy and thermo-chemotherapy in locally advanced inoperable gastric cancer

Fig. 2. Survival rate by treatment modality