

고온온열치료장치를 사용한 종양치료의 생물학적 원리

(Biologic rationale of cancer treatment with hyperthermia)

영남대학교 의료원 방사선종양학과

교수 김 명 세

<초록>

고온온열치료는 radiofrequency, ultrasound, microwave, 원적외선 등을 이용하여 신체의 부분 혹은 전신을 40℃ 이상으로 가열하여 암을 치료하는 방법이다.

우리 나라에 도입된 15기의 기계중 현재까지 사용되고 있는 것은 대부분이 radiofrequency 를 사용하는 기계이며 현재 고신의대, 동아의대, 부산메리놀병원, 여의도성모병원, 영남의대, 전주예수병원 등에서 환자치료에 사용하고 있다.

고온온열치료(Hyperthermia)는 직접 암세포를 죽이는 작용, 방사선치료나 항암제치료와 병행하여 그 효과를 증강시키는 작용으로 크게 나눌 수 있다. 직접 암세포를 죽이기 위하여는 43℃ 이상의 고온을 사용하여야 하나 인체에서는 42.5℃ 이상으로 가온하기가 쉽지 않아 40℃~42℃ 정도의 온도에서 방사선치료나 항암제 치료효과를 증진시키는 작용을 임상에서 주로 사용하고 있다. 특히 방사선치료와 병합 사용시 그 효과가 뛰어나 간암, 난소암, 대장직장암, 식도암, 위암, 자궁암, 전립선암, 췌장암, 폐암 등, 거의 모든 암에서 부작용을 증가시키지 않으면서 그 효율을 1.1~6.14배나 증가시킨다고 보고되고 있어 지난 10여 년 간 제 자리걸음을 하고 있는 암의 치료에 희망을 주고 있다. 방사선치료와 병합시 효과를 증대시키는 기전은 1) 세포의 핵 합성기(S-phase)는 방사선치료에는 매우 저항력이 강하여 잘 죽지 않으나 고온온열치료에는 매우 예민하여 방사선의 효과를 증강시키는 역할을 한다. 2) pH가 낮은 세포는 고온온열치료에 예민하므로 암세포는 정상조직에 비해 산소가 부족하여 혐기성대사(anaerobic metabolism)를 많이 함으로 그 부산물인 유산(lactic acid)이 많이 생성됨으로 정상조직보다 pH가 낮아 암조직이 정상조직에 비해 고온온열치료에 더 잘 듣는 원인이 된다. 3)영양이 부족한 상태의 세포는 고온온열치료에 예민하므로 정상조직에 비해 항상 영양이 부족한 상태에 있는 암조직이 고온온열치료에 훨씬 예민하다. 4)암조직은 혈관상태가 정상조직에 비해 좋지 않음으로 정상조직보다 쉽게 가온이 되며, 일단 가온된 온도는 잘 식지 않음으로 정상조직에 비해 훨씬 효율적이다. 5) 고온온열치료는 40℃~43.5℃ 정도에서 암조직의 혈관을 파괴하여 고온온열치료의 효율을 높이거나 정상조직에서는 46℃ 이상에서만 이 작용이 일어남으로 정상인체에서 43℃ 이상의 가온은 쉽지 않음으로 이 효과는 암조직에서 주로 일어나게 된다. 6) 고온온열치료는 방사선치료후에 생기는 손상의 재생을 억제함으로써 방사선의 치료효과를 높인다. 7) 38.5℃~41.5℃의 낮은 온도에서도 암조직의 산소상태를 호전시켜 방사선치료효과를 증대시키는 역할을 한다.

원자력이 전쟁의 무기로 사용될 때는 막대한 파괴력을 가지지만 의료용(방사선치료), 공업용(비파괴검사), 선박(핵추진 잠수함), 발전시설, 위조식별 등 다양하게 인류에 이용되는 것과 비교하면 RF 파를 이용한 고온온열치료는 현대의학에서 에이즈와 함께 가장 어려운 문제인 암의 치료에서 좋은 효과를 내는 치료법으로, RF 파에 대한 유해성에 대해서는 아직 입증되고 있지 않는 상태를 생각할 때 크게 우려할 일은 아니라고 생각된다.

1. 고온온열치료란(Hyperthermia) 무엇인가?

고온온열치료란 높은(hyper-) 온도(thermia)를 이용하여 암을 치료하는 방법이다. 고온을 발생시키기 위하여 radiofrequency, ultrasound, microwave 원적외선 등을 사용하며, 국소적으로 치료하거나(local or regional hyperthermia) 전신을 치료하는 (whole body hyperthermia) 방법으로 우리나라에서 가장 많이 사용되는 것은 radiofrequency를 이용한 기계이다.(그림 1)

고온온열치료에 사용되는 온도의 범위는 정확히 규정되어 있지 않으나 Hall 은 41.5℃~46.5℃ 사이에서의 치료¹⁾라 하였고, M.A. Mackey는 “moderate hyperthermia”라고 하여 41℃~42℃ 범위내의 고온으로 사람의 암세포를 죽일수 있다 하였다²⁾.

Horson과 Overgaard는 “mild hyperthermia”라 하여 38.5℃~41.5℃에서 1시간 치료하여 방사선치료의 효과를 증가시킬수 있음을 보고하였다³⁾.

여러 학자들이 보고한 내용을 종합해 보면, 고온온열치료란 38.5℃~46.5℃의 범위내의 고온을 사용하여 암을 치료하는 분야라고 말할 수 있다. 그러나 인체를 대상으로 하는 실제의 임상치료에서는 43℃ 이상의 고온은 유지하기가 매우 힘들뿐만 아니라 환자의 고온에 대한 내성 (tolerance)의 범위를 넘어 견디기가 힘들며, 이를 강행할 경우 물집(blister)이 생기고 심하면 지방괴사(fat necrosis)까지도 일으킴으로 임상에서 사용하기는 힘들다. 따라서 임상에서 사용가능한 고온온열치료의 온도범위는 38.5℃ ~ 43℃ 까지로 정의한다면 무리가 없을 것으로 생각된다. 현재 많은 찜질방, 원적외선 사우나, 국소찜질기(hot pack) 등의 업자들이 “온열치료”란 이름으로 상행위를 하고 있어 암을 치료하는 고온온열치료와 혼돈을 일으키게 하고 있음으로 이제까지 hyperthermia를 “온열치료” 혹은 “고온온열치료”로 다양하게 사용해온 것을 “고온온열치료”로 일원화 시키는 것이 바람직하다 하겠다.

2) 고온온열치료의 역사

고온온열치료란 지금부터 5000년 이전에 기록된 것으로 추측되는 이집트의 Edwin Smith Surgical Papyrus에서 고온온열치료의 기록이 최초로 발견된 것으로 보아¹⁾ 역사상 가장 오래된 치료방법 중의 하나일 것으로 추측된다. 특히 의학의 성인이라 일컫는 Hippocrates (470-377 BC)는 “Those who cannot be cured by medicine, can be cured by surgery. Those who cannot be cured by surgery can be cured by fire (hyperthermia). Those who cannot be cured by hyperthermia, they are indeed incurable.” (약으로 치료되지 않는 환자는 수술로 고친다. 수술로 치료되지 않는 환자는 고온온열치료로 고친다. 고온온열치료로 치료되지 않는 환자는 진실로 불치의 환자이다.) 라는 기록을 남겨 당시 고온온열치료의 의존도가 얼마나 큰가를 나타내고 있다. 그 후 독일의 Bush라는 의사는 육종(sarcoma)을 앓고 있는 환자가 단독(erysipelas)이라는 병이 겹쳐, 고열을 앓고 난후 육종이 없어진 것을 발표한 후 미국과 유럽에서 비슷한 많은 경험들이 보고되면서 고온온열치료는 암의 치료에 다시 이용되기 시작하였다⁴⁾.

그 후 1차 대전과 2차 대전을 겪으면서 강력한 살상무기인 방사선치료와 항암제가 속속 개발되면서 그 강력한 살상력에 밀려, 고온온열치료는 암의 치료분야에서 다시 빛을 잃게 되었다. 그 후 약 30여년간 끊임없이 개발된 수술기법, 방사선치료, 항암제치료에도 불구하고

암의 치료분야에서 뚜렷한 성과가 나타나지 않자, 방사선치료와 항암제 치료와 병합하여 고

온온열치료를 사용하려는 시도가 계속되어 암의 치료에서 매우 좋은 효과가 입증되고 있다. 우리나라에서는 1986년 연세대학에서 일본에서 만든 기계를 구입하여 “온열치료”란 이름으로 암을 치료하기 시작하였고 그 후 원자력병원, 서울대학병원, 가톨릭대학병원, 고신대학병원, 동아대학병원, 영남대학병원 등, 현재까지 15개의 기계가 도입, 설치되었다⁵⁾. 고온온열치료기는 치료기술에 따라 매우 예민하게 작용할 뿐 아니라, 환자에 따라 여러종류의 부속장치를 적절히 선택하여 치료해야만 좋은 효과를 낼 수 있어 사용자의 기계에 대한 숙지는 필수적이며, 치료효과와 부작용의 빈도도 사용자의 작동 방법에 따라 매우 다르게 나타난다. 특히 부작용은 시술자의 부주의나 환자들의 협조 부족으로 심하게 나타나는 경우가 많아 환자에게 부작용의 전구 증상을 세심하게 설명하여 환자의 협조를 유도하는 것은 고온온열치료의 질을 높이기 위한 필수적인 장치이다. 그러나 국내에 고온온열기계를 도입한 초기에는 대부분의 병원에서 고온온열치료의 경험자가 전무하였을 뿐 아니라 해당과의 가장 젊은 의사가 맡아 고온온열치료에 대한 경험이나 기계에 대한 지식없이 2주일에서 2개월 정도의 짧은 외국연수후에 치료를 시작하여 많은 시행착오를 일으켰으며, 이는 곧 고온온열치료에 대한 일반 의사들의 불신을 초래하게 되어 상당수의 기계가 폐기되거나 치료를 중단하는 사태까지 이르렀다. 초기에 고온온열치료를 시작하였던 상당수의 병원에서도 아직도 “고온온열치료는 합병증만 많다”고 부정적인 태도를 고수하고 있어, 현재에도 고온온열치료의 발전에 큰 걸림돌이 되고 있다.

다행히 1994년 9월에 설립된 대한온열종양학회가 매년 4월마다 국제심포지엄을 열어 고온온열치료에 대한 국제적인 석학들을 초빙하여 좋은 결과를 보고하도록 하고 있으며, 매년 11월마다 국내 학술대회를 열어 끊임없는 학술활동을 유도함으로써 고온온열치료가 정착할수 있는 기틀을 마련하고 있다. 또한 1997년까지는 년 2회, 1998년부터는 년 4회의 학술지를 발간하고 있어 국내에서의 고온온열치료를 발전시키는 원동력으로서의 사명을 다하고 있다. 특히 1996년 로마에서 열린 국제온열종양학회에서 제 8회 국제온열종양학회를 한국에서 개최하기로 결정하였고 본인이 세계온열종양학회의 회장으로 선출되어 2000년 4월 26일에서 29일까지 4일간 경주에서 개최할 예정으로 열심히 준비하고 있음은 새로운 천년에 즈음하여 고온온열치료의 발전을 위하여 매우 고무적인 일이다. 또한 성공적인 2000년 세계학회를 통하여 세계학회속에서 한국의 위상을 높이고, 한국인의 저력을 과시하며, 한국에서의 고온온열치료의 활성화를 이룩할수 있도록 할 뿐 아니라, 고대의 고온온열치료의 영광을 되찾기 위하여 고온온열치료를 다시 불붙일수 있는 계기가 될수 있도록 최선을 다할 예정이다.

3. 고온온열치료의 생물학적 기본원리

고온온열치료의 생물학적 작용은 1) 직접 암세포에 작용하여 세포를 죽이는 작용(direct cytotoxicity) 2) 방사선 치료의 약점을 보완하여 방사선치료의 효과를 증강시키는 작용(radiosensitizing) 3) 항암제의 효과를 증대 시키는 작용(cyfotoxic interaction with anticancer drug)의 세가지로 크게 구분된다⁴⁾.

1) 직접 암세포에 작용하여 세포를 죽이는 작용

암세포를 죽이는 작용의 기전은 여러 가지가 있으나 ①세포막에 작용하여 수용체 단백질(receptor protein)이나 이동단백(transport protein)에 작용하며 세포의 기능에 이상을 일으

키며 콜레스테롤의 성분을 변성시켜 세포막의 기능에 장애를 일으켜 세포의 생존에 손상을 입히는 작용과 ② cytoskeleton에 작용하여 단백질의 합성을 저하시키며 ③ heat shock protein 과 같은 변성된 핵 단백 물질을 생성시켜 DNA 증식에 관계하는 거의 모든 과정에 장애를 일으켜 핵 자체의 기능을 저하시킴으로 세포의 살상에 관여한다⁴⁾. 이러한 세포의 살상에 관계하는 모든 작용은 40℃에서 생기기 시작하며 수시간 동안 지속된다고 보고되고 있다⁶⁾.

2) 방사선의 치료효과를 증강시키는 작용

방사선 치료의 약점을 보완하여 방사선치료효과를 증강시키는 작용의 기전은 많은 연구를 통하여 잘 알려져 있다.

①세포의 생존주기는 M(mitotic phase), G₁, S(Synthetic Phase), G₂의 4 단계로 이루어져 있다. 이중 핵의 합성 단계인 S기는 방사선에 저항력이 매우 강하여 상당히 많은 방사선을 투여한다 하여도 손상을 잘 입지 않는데 반하여, 이 S기는 고온온열치료에는 매우 예민하여 방사선치료와 병합 사용할시는 방사선의 약점을 보완하는 작용을 하게 됨으로 방사선의 치료효과가 증강된다⁴⁾. 특히 암조직은 정상세포에 비해 성장속도가 매우 빨라 S기에 있는 세포수가 훨씬 많음으로 정상조직과 비교할때 고온온열치료에 의한 살상작용이 커짐으로 치료효과(therapeutic gain factor)는 더욱 커지게 되어 매우 이상적인 치료방법이다.

② pH가 낮은 세포는 고온온열치료에 예민하다.

정상조직에서는 증식하는 세포와 생명이 다해 죽는 세포 사이에 균형을 이루는 항상성(恒常性)(homeostasis)을 유지하고 있어 적당한 성장 및 기능을 유지하고 있으나, 이 균형이 깨어져 어느 조직이 무한정으로 자라나게 되는 것이 암이다. 무한정으로 자랄수 있는 암조직이라 하더라도 살아 있기 위하여는 산소와 영양소가 혈관을 통하여 끊임없이 배달되어 와야 세포가 살기위한 에너지의 생성이 이루어 지게 되나, 암조직에서는 세포의 증식속도에 비해 새로운 혈관의 생성은 매우 느려 증식되는 세포에 충분한 산소나 영양소를 운반할 수 없게 된다. 결과적으로 대부분의 암세포는 산소가 부족한 상태에 있게 되어 생존에 필요한 신진대사를 혐기성 대사(anaerobic metabolism)에 의존하는 비율이 높아, 혐기성 대사에서 생기는 유산(lactic acid)의 생성이 정상조직에 비해 월등히 많아짐으로 암조직의 pH는 대부분에서 산성을 나타내고 있다. 이와 같은 pH가 낮은 세포는 고온온열치료에 매우 예민함으로 정상조직에 비해 암조직에서의 살상력이 높아 wu 치료효과는 증대된다.

그러나 정상조직에서는 대부분의 세포들이 충분한 산소의 공급을 받아 정상 대사를 함으로 암조직에 비해 pH가 높아 고온온열치료로 인한 손상은 암조직에 비해 매우 적어 정상조직의 손상 때문에 야기되는 부작용이 거의 없다^{7,8)}.

③ 대부분의 암조직은 혈관이 부족할 뿐 아니라 혈관의 구조도 불완전하여 혈관을 통하여 배달되는 영양분이 정상 조직에 비해 매우 작다. 이에 반해 암조직의 특성인 세포의 증식은 제한 없이 계속됨으로 암조직을 구성하는 거의 모든 세포는 영양 부족 상태에 있게 된다. 이처럼 영양이 부족한 상태에 있는 세포들은 고온온열 치료에 매우 예민함으로 정상조직에 비해 암조직의 손상이 커 치료 효과는 매우 증대된다⁶⁾

④ 암조직의 신생혈관은 구조자체가 불완전하여 수축과 이완이 잘 되지 않는다. 정상조직에 가운을 하게 되면 “항상성”이 자연스럽게 유도되어 혈관이 확장되고 혈류가 증가되며 혈액순환이 빨라 짐으로서 상승된 체온을 빨리 식혀 정상체온으로 되 돌아가게 된다. 그러나 암조직에서는 신생혈관의 구조 자체가 불완전하여 수축과 이완이 잘 되지 않음으로 혈관의 확

장이나 혈류의 증가가 잘 일어나지 않는 것은 물론 불완전한 혈관의 경련(spasm)으로 인해 오히려 혈류 장애를 일으켜 혈액 순환은 더욱 느려지게 되어 조금만 가온 하여도 암조직의 온도는 쉽게 상승되며, 일단 상승된 온도는 잘 식지 않음으로 오래 지속 되어 치료 효과는 더욱 증강된다¹⁾.

⑤ 고온온열치료는 혈관을 파괴 시킨다.

이 혈관의 파괴는 정상 조직에서는 46℃ 이상으로 가온해야 일어 날수 있으나 사람에서는 43℃ 이상으로 가온하기는 매우 어려워 고온온열치료의 범위내에서는 정상조직의 혈관 파괴는 거의 없다. 그러나 암 조직에서는 40℃ ~ 43.5℃ 의 범위내에서도 수분내에 혈관이 파괴된다고 보고되고 있어⁴⁾ 혈관파괴로 인한 암 조직에서의 혈류의 부족, 산소와 영양소의 부족 등은 암 조직에서 고온온열치료의 효과를 훨씬 더 강화 시키는 작용을 함으로 치료 효과는 더욱 증강 된다.

⑥ 고온온열치료는 방사선 치료에서 입은 손상의 재생을 억제하여 방사선 치료 효과를 높인다⁶⁾. 방사선 치료후에 생기는 세포의 손상 중 심하지 않는 손상 (sublethal damage, potentially lethal damage)은 방사선 치료후 6시간 정도 경과 되면 다시 살아나게 되어 방사선 치료 효과를 낮게하는 중요한 원인중의 하나이다. 고온온열치료를 병합하게 되면 방사선 치료후의 재생을 억제 함으로 방사선의 치료효과를 더욱 높이게 된다.

⑦ 비교적 낮은 온도에서도 약 한시간 동안 고온온열치료를 하게 되면 암 조직에서의 산소 상태를 호전시켜(improve oxygenation) 방사선에 대한 암 조직의 감수성을 높이는 효과를 가져온다^{3,9,10)}. 대부분의 암 조직은 혈관의 분포가 나쁠 뿐 아니라, 빠르게 성장하는 암 세포가 주위조직으로 확장 되면서 비교적 정상구조를 가진 혈관을 압박하게 되어 혈액 순환은 더 나빠지게 되며, 이때 고온온열치료를 하게 되면 정상 구조를 가진 혈관을 확장시켜 혈류가 증가됨으로 저산소 상태에서 방사선에 저항하던 암 세포들의 산소 상태가 조금씩 호전되어 결과적으로 방사선에 예민한 상태로 되어 방사선의 치료효과를 증대 시키게 된다.

이러한 여러 가지의 기전을 통하여 방사선의 약점을 보완하게 됨으로 결과적으로 방사선의 치료 효과를 증강시켜 보고자에 따라 약간의 차이는 있으나, 완전 관해율(complete response)을 1.2-6.14배 까지 높인다고 보고되고 있어⁴⁾ 고온온열치료가 매우 이상적인 암의 치료방법임을 알수 있다.

3) 항암제의 치료 효과를 증강 시키는 작용.

고온온열치료는 임상에서 암의 치료에 흔히 사용되는 Adriamycin, BCNU, Cisplatin, Cyclophosphamide, Mitomycin-C, 5FU 등, 거의 모든 항암제의 작용을 강화시킨다고 보고되고 있어^{4,11,12)} 항암제와 병합 치료시에 치료 효과가 증대됨은 쉽게 이해 할수 있다.

4) 복강내 전이 된 암의 치료에 고온온열치료는 매우 효과적이다.

위암, 대장암, 난소암등에서 가장 어려운 문제는 암세포가 복강내에 전이되는 것으로 이는 방사선 치료나 항암제 치료에 매우 저항하여 생존율을 낮추는 원인이 되고 있다. 복강내 고온온열치료(intraperitoneal perfusion hyperthermia)에서 항암제와 병합치료 할 경우 위암 환자의 3년 생존율을 증강 시킬수 있었다는 보고는 많다^{6,7,12)}.

5)고온온열치료는 시술자의 부주의가 없는 한 부작용이 거의 없다.

방사선치료나 항암제 치료에서 야기되는 부작용은 강력한 살상력에도 불구하고 치료효과가

제한되는 요소이다. 정상 조직에 가온을 하게 되면 항상성의 일환으로 혈관 확장이나 혈류 증강을 통해 가능한한 빨리 정상 온도로 되돌아 가려는 작용으로 인해 40℃ 이상으로 상승 시키기는 매우 어려워 고온온열치료 자체로 인한 부작용은 거의 없다^{13,14}. 시술자의 부주의로 인체의 어느 한곳에 열이 집중되어 생기는 열점(hot spot)으로 인한 화상, 궤양, 지방괴사 등의 부작용은 정상조직에서 거의 없는 것과는 달리, 암조직에서는 많은 손상을 일으켜 치료 효과는 더욱 증강됨으로 매우 이상적인 치료 방법이라 하겠다.

결 론

가장 이상적인 암의 치료는 정상 조직에는 거의 손상을 주지 않아 부작용이 거의 없으면서 암조직에만 강한 손상을 주어 치료 효과를 높이는 치료 법이다. 현대 의학이 매우 발달되었다고는 하나 암의 치료에 사용되는 수술이나, 항암제 치료, 방사선 치료 모두가 많고 적음의 차이는 있으나 상당한 부작용을 피할수 없다는 것이 암치료의 가장 큰 문제점이다. 그러나 고온온열치료는 시술자의 부주의나 시술상의 잘못이 없는한 부작용은 거의 없으며, 방사선치료나 항암제 치료와 병합 할 시는 그 치료 효과를 1.2배~6.14배 까지 높인다고 보고되고 있는 매우 이상적인 치료 방법이다. 우리나라에서 비교적 발생율이 높은 위암¹⁵, 간암¹⁶, 유방암¹⁷, 두경부암¹⁸, 자궁암, 대장직장암¹⁹이나, 전립선암²⁰등, 거의 모든암의 치료에서 좋은 효과가 보고되고 있다.

우리나라에서는 고온온열치료기의 도입 초기에 기체에 대한 지식 부족, 치료 경험 부족등으로 치료 효과에 비해 많은 부작용을 일으켜, 고온온열치료에 대한 나쁜 인식을 야기시켜, 고온온열치료의 발전을 저해하는 원인이 되고 있음은 매우 안타까운 일이다. 다행히 1994년에 대한온열종양학회가 설립되어 꾸준한 학술 활동으로 조금씩 인지도가 높아지고 있는 것은 고무적인 일이다. 더욱이 2000년 4월 26일부터 29일 까지 경주에서 열리는 세계온열종양학회는 고온온열치료를 다시 불붙게 하는 원동력이 될것으로 기대 한다.

근래에 와서 전자파에 대한 유해론이 대두되어 전자파 발생이 매우 많은 방사선 치료기기(6MeV~24MeV)나 이보다 준위가 낮다고 인정되는 고온온열 치료기에 대한 두려움이 강조되고 있으나, 이는 원자력이 전쟁의 무기로 사용될 때는 막대한 파괴력을 가지나 의료용(방사선치료), 공업용(비파괴검사), 선박(핵추진잠수함), 발전시설, 위조지폐의 식별, 공항에서의 짐의 검사 등 다양하게 사용되는 등, 우리 인류에게 얼마나 많은 이로운 역할을 하는지와 비교하면 쉽게 이해할 수 있는 일이다. 설혹, 경미하게 유해한 점이 있다 하더라도 아직 인체에서 확인되지 않는 사실을, 암환자의 치료에 좋은 효과를 준다는 확실한 결과와는 비교할 수는 없을 것이다.

위험이 하나도 따르지 않는 이익은 없다(no risk, no benefit) !

참 고 문 헌

1. Hall EJ: Radiobiology for the radiologist. 3rd ed. Lippincott Co. Philadelphia. 1988, pp294-296.
2. Mackey MA: In vitro effects and biological potential of long duration, moderate hyperthermia. In: Perez CA, Brady LW: Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Lippincott-Raven co. Philadelphia, N.Y. 1998, pp640-644.
3. Horseman MR, Overgaard J: Hot topic. Can mild hyperthermia improve tumor oxygenation? *Int J Hyperthermia* 13(2): 141-147, 1997.
4. Perez CA, Brady LW: Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Lippincott-Raven co. Philadelphia. N.Y. 1998, pp640-644.
5. Kim, MS: Present status of hyperthermia in Korea. *J Korean Soc Hyperthermia Oncol* 1(1):115-118, 1996.
6. Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR: *Cancer Medicine*. 4th ed. Williams & Willkins. Baltimore, Philadelphia, London. 1997, pp727-737.
7. Wahl ML, Bobyock SB, Leeper DB, Owen CS: Effect of 42°C hyperthermia on intracellular pH in ovarian carcinoma cells during acute or chronic exposure to low extracellular pH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(1): 205-212, 1997.
8. Nagata K, Murata T, Shiga T, Isoda H, Aoki Y, Yamamoto K, Tanaka Y: Enhancement of thermoradiotherapy by glucose administration for superficial malignant tumors. *Int J Hyperthermia* 14(20): 157-167, 1998
9. Masunaga S, Ono K, Suzuki M, Kinashi Y, Takayaki M, Akaboshi M: Alteration in hypoxic fraction of quiescent cell population by hyperthermia at mild temperature. *Int J Hyperthermia* 13(4):401-411, 1997.
10. Song CW, Shakil A, Griffin RJ, Okajima K: Improvement of tumor oxygenation status by mild temperature hyperthermia alone or in combination with carbogen. *Semin Oncol* 24(6):626-632, 1997.
11. Harrison GH, Balcer-Kubiez EK, Gutierrez PL: In vitro action of continuous-wave ultrasound combined with adriamycin, x-rays, or hyperthermia. *Radiat Resear* 145:98-111. 1996.
12. Formenti SC, Shrivatava PN, Sapozink M, Jossef G, Chan KK, Jeffers S, Morrow PC, Muggia FM: Abdominopelvic hyperthermia and intraperitoneal carboplatin in epithelial ovarian cancer: Feasibility, tolerance and pharmacology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(5):993-1001, 1996.
13. Sneed Pk, Stauffer R, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Weaver KA, Spry L, Malec MK, Lamb SA, Voss B, Davis RL, Wara WH, Larson DA, Phillips TL, Gutin PH: Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost \pm hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2):287-295, 1998.

14. Okieman AFT, Pras E, van Ginkel RJ, Molenaar WM, Koops HS, Hoekstra HJ.: Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF- α and Melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(4):807-814, 1998.
15. Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Akuta K, Li YP, Koishi M, Mitsumori M, Okuno Y, Takahashi M, Abe M.: Clinical experiences in thermoradiotherapy for advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia*. 11(4):501-510, 1995.
16. Tanaka Y, Yamamoto K, Murata T, Nagata K: Effect of multimodal treatment and hyperthermia on hepatic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:s111-114, 1992.
17. Lee HK, Antel AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Enami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA: Superficial hyperthermia and irradiation of recurrent breast carcinoma of the chest wall: Prognostic factors in 196 tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2): 365-375, 1998.
18. Hiraoka M, Nishimura Y, Nagata Y, Mitsumori M, Okuno Y, Li PY, Abe M, Takahashi M, Masunaga S, Akuta K, Koishi M.: Site specific phase I, II trials of hyperthermia in Kyoto University. *Int J Hyperthermia* 10(3):403-410, 1994.
19. Van der Zee, J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JDP, van Putten WLJ, Hart AAM, Koper PCM: Improved local control and survival by addition of hyperthermia to radiotherapy in patients with advanced intrapelvic tumors. *J Korean Soc Hyperthermia Oncol* 3(1)39-46, 1998.
20. Ueda K, Sakagami H, Kato F, Sasaki S, Ohtaguro K: Clinical effect of local hyperthermia with 8 MHz-radiofrequency for the treatment of prostate cancer. *JPN J Hyperthermic Oncol* 8(4): 345-351,1992.

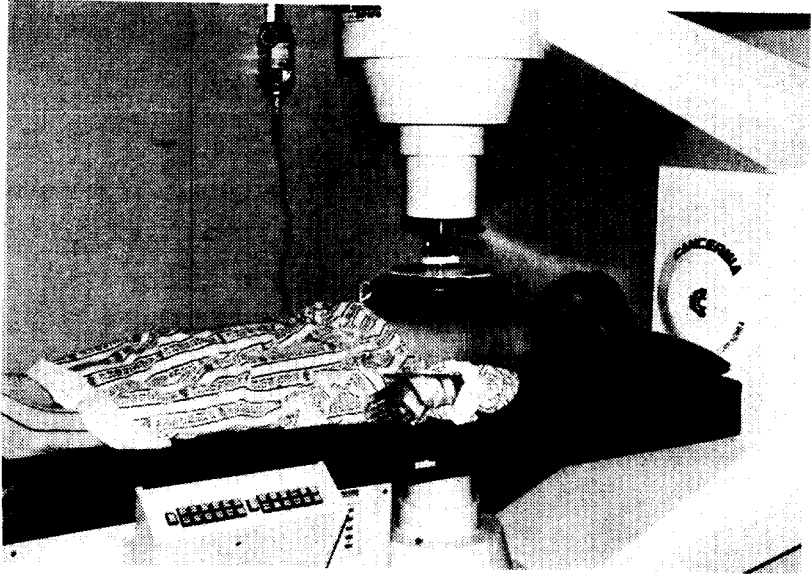


그림 1. RF파를 이용한 고온온열치료기



그림2. 고온온열치료기의 조정실