

# 백서에서 발생시킨 유방암의 방사선 치료시 온열요법이 미치는 영향에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 방사선과학교실

박 찬 일 · 허 승 재 · 하 성 환

= Abstract =

## An Experimental Study on The Effect of Hyperthermia on Radiation Therapy of Mammary Carcinoma of Rat

Charn Il Park, M.D., Seung Jae Huh, M.D., Sung Whan Ha, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

The renewed interest in the use of hyperthermia in cancer therapy is based on radiobiological and clinical evidence indicating that there may be significant therapeutic advantages with the use of hyperthermia alone or combined with irradiation plus heat.

Authors performed the experiment using the chemically induced mammary carcinoma of rats to observe the difference in temperature changes between tumor and normal tissue during heat, and to compare the response of the tumors to radiation alone and to radiation plus hyperthermia.

The results were as follows

1. Temperature of tumors was significantly higher than in the normal tissue during heating and the difference was about 1.5°C.
2. TCD<sub>50</sub> in radiation alone and hyperthermia immediately following radiation was 1,282 rad and 795 rad, respectively and TER value was 1.81.

### 서 론

온열요법은 암의 방사선치료시 국소치유율을 저하시키는 원인이 되는 저산소 세포군을 극복할 수 있는 치료방법의 하나로 온열요법 단독 또는 방사선 치료 및 항암제와의 병용으로서 국소치유율을 상승시킬 수 있는 치료방법으로 현재 많은 동물실험 및 임상연구가 진행되고 있으며, 일부 악성종양에서는 높은 국소치유율이 보고되고 있다<sup>1,2</sup>.

온열요법의 시행시 국소 암부위의 정상조직과 종양내 온도차이의 측정과 방사선치료와 병행시 열효과 증강을

을 측정하는 것은 실제 임상적용에 기초가 된다. 국내에서는 본과에서 Phantom에서 온열요법의 온도분포에 관하여 연구한 바 있으나<sup>3</sup> 실험동물을 이용하여 정상조직과 암조직의 온도분포에 관한 연구는 전무한 상태이고, 정상조직 및 인위적인 저산소세포 상태에서의 온열효과에 대해서는 본과에서 수차에 걸쳐 보고한 바 있으나<sup>4-6</sup>, 종양에 대한 연구는 없는 실정이다.

이에 저자는 실험적으로 유발시킨 백서 유방암에서 온열요법과 방사선 치료를 시행하여 정상조직과 종양조직의 온도변화 및 병용치료시 암의 치료율에 미치는 영향을 연구하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

### 실험재료 및 방법

생후 50일된 체중 60~65 gm백서(Sprague-Dawley)

본 논문은 1982년도 서울대학교병원 대단위연구비보조에 의한 것임.

암컷을 실험동물로 이용하여 N-Methyl-N-Nitrosourea (Sigma Chemical Co)를 주사용 증류수에 희석하여 체중 100 gm 당 10 mg 씩 4주 간격으로 3회에 걸쳐 정맥주사하여, 최초 주사일로부터 3 내지 6개월간 사육하면서 유방암 발생여부를 관찰하였다. 직경 1.5 cm 전하의 암이 발생한 백서에서 암의 크기를 측정하고, 생검을 실시 선암의 발생여부를 확인하였다.

방사선치료는  $Co^{60}$ 원격치료를 이용하여 800, 1,200, 1,600, 2,000 rad 씩 종양부위에 단일조사 하였으며, 온열요법과의 병용시는 각소군별로 400, 800, 1,200, 1,600 rad 씩 단일조사 한 후에 1 MHz의 초음파 발생장치(미. Birtcher 사제)를 이용하여 온열요법을 시행하였다(Table 1). 가열은 종양 및 주위 정상조직을 포함하여 가열했으며 이때 종양과 정상조직에 29 gauge (0.33 mm)의 thermocouple(미. Bailey 사제)을 이용하여 온도를 측정하였으며, 종양내 온도는  $42^{\circ}C \pm 0.1^{\circ}C$ 로 유지하면서 30분간 가열하였고, 종양 내부 온도는 종양의 1 cm 깊이에서 측정하였고, 정상 피하조직의 온도도 동시 측정하였으며, 체온은 종양과 떨어진 피하조직 내에 thermocouple 을 이용하여 측정하였다.

사용한 심촉자는 비집속성으로 가동주파수 1 MHz 단면적  $5\text{ cm}^2$ 이었다.

치료 후 격일로 종양의 크기를 측정하여 종양의 감소가 최대로 달할 때의 감소율을 측정하였고 종양의 부피가 50% 이상 감소되어 2주 이상 진행된 것을 부분관해로 판정하여서 부분관해 이상의 반응을 보인 예를 각실험 소군별로 관해율을 측정하여 50% tumor control dose(TCD<sub>50</sub>)을 계산하였다.

Table 1. Measurement of TCD<sub>50</sub> and TER Value

Treatment	Dose(Rad)	No. of Rats
Radiation only	800	8
	1,200	8
	1,600	8
	2,000	8
Radiation + 42°C/30min	400	8
	800	8
	1,200	8
	1,600	8

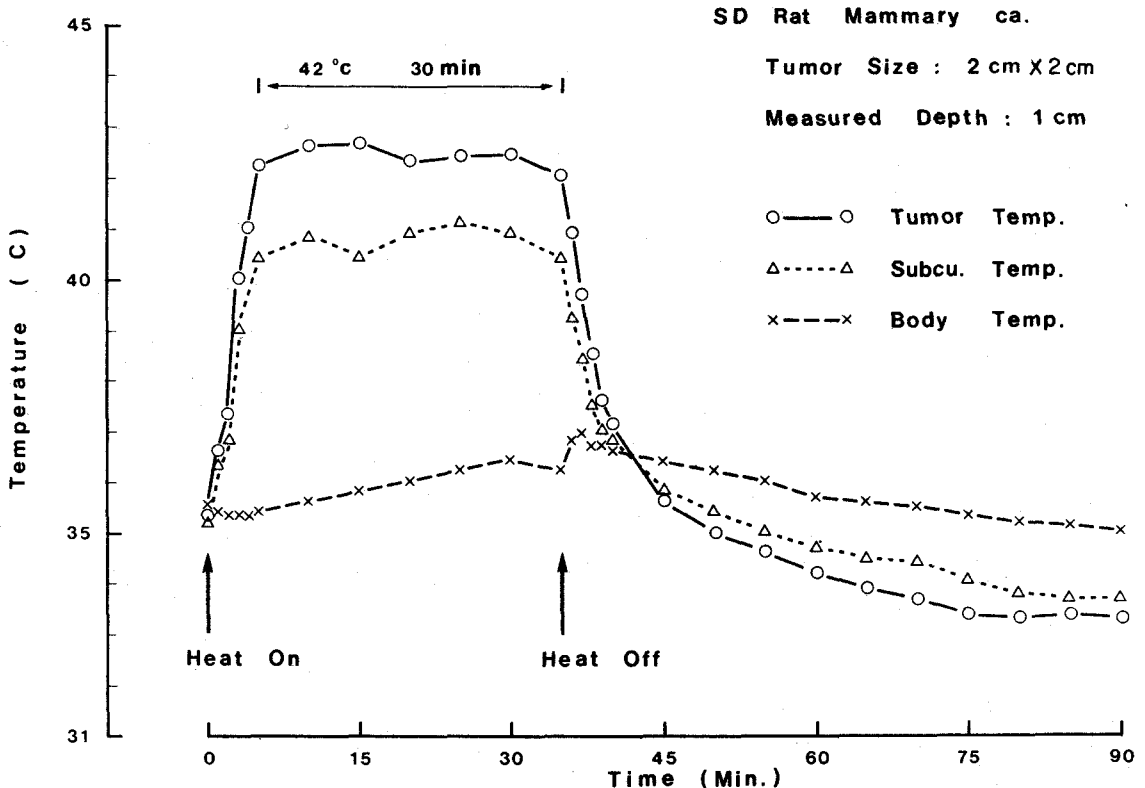


Fig. 1. Difference of temperature between tumor and normal tissue during & after heating.

## 결 과

백서 유방암의 온열요법 시행시 종양 1 cm 깊이에서 30분간 42°C로 유지하면서 가열시, 종양내의 측정온도는 평균 42°C이었고 종양주위의 정상피하 조직에서 측정온도는 평균 40.5°C로서 정상조직과 종양조직 사이에 1.5°C의 온도차이를 관찰할 수 있었으며, 초음

파 온열을 중지한 직후 즉시 종양과 정상피하 조직내 온도가 모두 정상온도 이하로 감소되는 것이 관찰되었다 (Fig. 1).

백서 유방암의 방사선치료시 조사량이 증가할수록 부분관해 이상의 치료율은 상승하였으며, 방사선치료 단독으로 치료시 TCD<sub>50</sub>은 1,282 rad였으며, 온열요법과 병용시 TCD<sub>50</sub>은 759 rad로서 열효과 증강율(Thermal Enhancement Ratio, TER)은 1.81이었다 (Table 2, Fig. 2).

Table 2. Response Rate of Rat Mammary Carcinoma to Radiation Plus Hyperthermia

Treatment	Dose(Rad)	No. of Rats Evaluable	Response Rate(%)	TCD <sub>50</sub>
Radiation only	800	5	1/5(20)	1,282 rad
	1,200	7	3/7(43)	
	1,600	6	4/7(57)	
	2,000	5	4/5(80)	
Radiation + 42°C/30min	400	6	2/6(33)	759 rad
	800	6	3/6(50)	
	1,200	7	5/7(71)	
	1,600	7	6/7(86)	

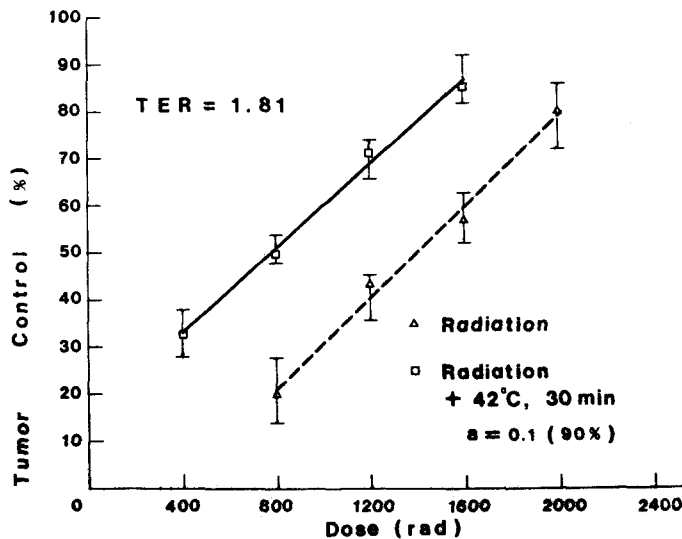


Fig. 2. Dose response curve for 2cm<sup>3</sup> SD rat mammary carcinoma.

## 고 안

온열요법은 방사선치료시 국소실패의 중요원인중의 하나인 저산소세포군을 극복할 수 있는 치료방법 중의 하나

나로 온열요법과 방사선치료 및 항암제와의 병용치료에 관한 동물실험 및 임상연구가 활발히 진행되고 있다<sup>1,2)</sup>.

온열요법시 정상세포 및 종양세포에서 열효과가 기대되는 최적온도는 42°C~43°C로 이미 많은 in vitro 및 in vivo 실험에서 입증되어 상기 온도범위가 각종 동

물 및 임상실험에 사용되고 있다.

온열요법이 정상세포 및 종양세포에 미치는 생물학적 기전은 아직까지는 완전히 파악되지 못하고 있으나 중등도 온도(42°C~43°C)에서 저산소세포군이 정상세포에 비하여 열에 더욱 민감하고, 전리방사선 조사에 의한 준치사 손상 및 잠재적 치사손상의 회복을 억제하여 치유율을 높이고<sup>7)</sup>, 세포주기 중 방사선에 저항성이 가장 높은 S주기가 오히려 온열치료에서는 가장 감수성이 높음이 실험적으로 입증되었고<sup>8)</sup>, 또한 저산소 세포의 온열요법은 종양내 anaerobic glycolysis를 촉진시켜 lactic acid 형성의 가속으로 종양내 pH가 더욱 산성화되어 열에 대한 감수성이 높아지며, 온열요법시 정상조직에 비하여 종양조직의 온도가 더욱 상승한다는 점 등이다<sup>9~12)</sup>.

온열요법에는 전신온열 방법과 국소온열 방법이 있으며, 국소암치료에 전신온열 요법은 시행상 난점이 많고 부작용이 커서 현재는 주로 국소온열 방법이 채택되고 있다<sup>13)</sup>. 국소온열 방법에는 극초단파, 초음파, 고주파 가열법 등이 있으며 이중 초음파는 국소온열이 용이하며 지속이 가능하고, 전자장과는 달리 가열중 온도측정이 가능하고, 온열부위의 깊이 조절이 쉽고, 연조직의 침투성이 높아서, 현재 임상적 적용이 시도되고 있으며<sup>13,14)</sup>, 저자들도 이미 1 MHz 초음파 발생장치를 사용하여 인체모형에서의 온도분포를 측정하여 피부에서 4 cm 깊이까지 42.5°C±0.5°C의 균일한 온도분포를 실험한 바 있으며, 피하 4 cm 깊이의 암치료에 초음파를 이용한 온열요법의 사용의 가능성을 제시한 바 있다<sup>3)</sup>.

온열요법시 정상조직과 암조직의 온도차이는 정상조직과, 암조직의 혈류에 차에 의하며 백서를 이용한 실험에서 정상조직의 혈류량이 암조직에 비하여 3~4배의 차이가 있다고 보고되고 있으며<sup>15)</sup>, Song에<sup>12)</sup> 의하면 1 gm 이상의 암에서 정상조직에 비하여 1~1.5°C의 차이가 있다고 하며, Kim<sup>16)</sup> 등은 피부 악성흑색종의 온열요법시 정상조직과 암조직간의 차이를 평균 1.5°C로 보고하고 있다.

U 등도 극초단파를 이용하여 인체암의 치료시 정상조직과 암조직간의 온도차이를 1.5°C로 보고하고 있으며<sup>15)</sup> 본 실험에서도 암조직과, 정상조직의 온도차이는 1.5°C였으며 온열요법시 정상조직과 암조직의 혈류량의 변화 양상은 앞으로 더욱 연구할 과제이다.

온열요법의 임상적용시 열효과 증강율(Thermal Enhancement Ratio, TER)은 동일효과를 보이는 온열요법과 방사선치료를 병행시와 방사선치료 단독으로

치료시의 방사선양 비로 정의할 수 있으며<sup>17)</sup> 마우스 유방암의 TER은 43°C로 1시간 가열시 2.1로 보고된 바 있으며<sup>18)</sup>, 저자의 실험결과는 1.8로서 비슷한 결과를 보였으며, Scott<sup>19,20)</sup>, Kim<sup>21)</sup>, Arcangeli 등<sup>22)</sup>이 보고한 바로는 온열요법을 인체에 적용시 피부흑색종, 전이성임파결 등에서 온열요법 시행시 종양의 TER을 1.3~2.3정도로 보고하고 있으며, 이때 정상조직의 TER은 1~1.3정도로 종양과 정상조직간의 TER. 비, 즉 Therapeutic gain을 1.3~2.3으로 보고하고 있고, 저자들의 실험에서도 비슷한 양상을 볼 수 있으며, 향후 임상 적용시 방사선조사량을 정하는데 기본이 될 수 있다.

향후 온열요법은 방사선치료와 또는 항암요법과의 병용치료로서 임상적용이 더욱 활발해질 것이나, 온열요법시 발현하는 Thermotolerance 및 그 원인이라고 알려진 heat shock 단백질 등에 대하여 더욱 연구가 필요하고<sup>23)</sup>, 온열요법의 임상적용시 방사선조사 시기와 분할조사 방법, 심부암의 온열 방법 및 온도측정의 기술적인 문제 등은 앞으로 연구해야 할 과제이다.

## 결 론

실험적으로 발생시킨 백서 유방암을 대상으로 온열요법 시행시 종양과 정상조직의 온도변화와 방사선치료와 온열요법의 병행시암의 치료율에 미치는 영향을 연구하기 위하여 본 실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 종양내 온도를 42°C로 30분간 유지하면서 온열요법을 시행시 정상 피하조직의 온도는 40.5°C로서 1.5°C의 온도차를 관찰하였다.
2. 방사선치료와 온열요법을 시행시 TCD<sub>50</sub>은 759 rad로서 방사선치료 단독으로 시행한 군의 TCD<sub>50</sub>은 1,282 rad에 비하여 열효과 증강율은 1.81이었다.

## REFERENCES

1. Hahn GM: *Hyperthermia and Cancer*. New York, Plenum Press 1982.
2. Oleson JR, Dewhirst MW: *Hyperthermia: an overview of current progress and problems*. *CPCa* 83(12):1-62, 1983.
3. 박찬일, 고경환, 하성환: 초음파를 이용한 온열요법시 온도분포에 관한 연구. *대한치료방사선과학회지*, 2:21-23, 1984.

4. 박재형, 한만청 : 결찰 및 온열요법이 방사선조사에 미치는 효과에 관한 연구. 대한방사선의학회지, 17:1-13, 1981.
5. 장혜순, 한만청, 김주완, 박찬일 : 온열요법 후 시행한 방사선조사에 있어서 5-Thio-D-Glucose의 영향에 관한 실험적 연구. 대한방사선의학회지, 18:17-26, 1982.
6. 최영희, 박찬일, 한만청 : 반복 온열요법이 방사선조사효과에 미치는 영향에 관한 연구. 대한치료방사선과학회지, 2:1-9, 1984.
7. Ben-Hur E, Elkind MM: *Thermally enhanced radio response of cultured Chinese hamster cells: Damage and repair of single stranded DNA and a DNA complex. Radiat Res* 59:484-495, 1974
8. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, and Gerweck LE: *Cellular response to combinations of hyperthermia and radiation. Radiology* 123: 463-474, 1977.
9. Kim SH, Kim JH, and Hahn EW: *The enhanced killing of irradiated HeLa cells in synchronous culture by hyperthermia. Radiat Res* 66:337-345, 1976.
10. Gerweck LE: *Modification of cell lethality at elevated temperatures:pH effect. Radiat Res* 70:224-235, 1977.
11. Gerweck LE, Gillette EL, and Dewey WC: *Killing of Chinese hamster cells in vitro by heating under hypoxic or aerobic conditions. Eur J Cancer* 10:691-693, 1974.
12. Song CW, Rhee JG, and Levitt S: *Implications of blood flow in combined treatment of tumors by radiation and hyperthermia. The 6th Internat Congr of Radiat Res May 13-19, 1979. :p166. (Abstract).*
13. Marmor JB, Pounds D, Postic TB, et al.: *Treatment of superficial human neoplasm by local hyperthermia induced by ultrasound. Cancer* 43:188-197, 1979.
14. Hand JW, ter Harr G: *Heating techniques in hyperthermia, I, II, III. Br J Radiol* 54:443-466, 1981.
15. U Raymond, Noell T, Woodward TT, et al.: *Microwave-induced local hyperthermia in combination with radiotherapy of human malignant tumors. Cancer* 45:638-646, 1980.
16. Kim JH, Hahn EW, and Tokita N: *Combined hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma. Cancer* 41:2143-2148, 1978.
17. Robinson JE, Wizenberg MJ, Mcready WA: *Radiation and hyperthermal response of normal tissues in situ. Radiology* 113:195-198, 1974.
18. Gillette EL: *Clinical use of thermal enhancement and therapeutic gain for hyperthermia combined with radiation or drug. Cancer Res* 44:4836-4841, 1984.
19. Scott RS, Hohnson RJR, Kowal H, Krishnamsetty RM, Story K, and Clay L: *Hyperthermia in combination with radiotherapy; a review of five years experience in the treatment of superficial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 9:1327-1333, 1983.
20. Scott RS, Hohnson RJ, Krishnamsetty R, Story K, Wojtas F, and Clay L: *Extended follow-up of patients treated with hyperthermia and radiation for superficial malignancies. Am J Clin Oncol* 5:138, 1982.
21. Kim JH, Hahn EW, Ahmed SA: *Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma. Cancer* 50:478-482, 1982.
22. Arcangeli G, Cividalli A, Nervi C, Creton G: *Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1125-1134, 1983
23. Hahn GM: *Conference summary. Cancer Research(supp)* 44:4906-4907, 1984.