

癌治療에 있어 溫熱療法 (Hyperthermia)의 臨床適用

— Clinical application of hyperthermia in management of cancers —

연세대학교 의과대학 치료방사선과

金 貴 彦

현재까지도 惡性腫瘍의 治療는 手術, 放射線, 그리고 抗癌劑의 세 modality가 根幹을 이루고 있고, 이들을 併用하는 combined treatment가 가장 성공적인 치료방법으로 알려져 있다. 그러나 최근 溫熱療法 (hyperthermia)을 單獨 또는 종래의 癌治療法과 併用使用했을 때 상당한 效果가 인정되기 시작하면서 새로운 治療法의 하나로 기대를 모으게 되었고, 熱 (heat)만으로 암을 치료한 일차적인 임상경험을 토대로 한다면 다른 치료법이 실패했을 때 환자에게 일

말의 희망을 줄 수도 있는 새로운 가능성이 제시된 셈이다. (Table 1).

人體내에서 高溫을 유지시키는 기술은 이제 臨床的應用이 가능할 만큼 개선을 거듭하였고 이미 고무적이고 성공적인 임상결과가 계속 보고되고 있다. Hyperthermia는 그 자체만으로도 항암 효과가 있을 뿐 아니라 放射線이나 藥物의 항암 반응을 한층더 증강시킬 수도 있고 또 많은 생물학적 利點이 규명되어 있어 저자는 hyperthermia의 heating method와 생물학적이론,

Table 1. Responses of superficial tumors to hypermia alone

| Institution | Ref. | Hyperthermia method(MHz) | Prescribed Temp.x time | No. of treatments | No. of evaluable patients | CR(%) | Partial response (%) |
|--------------------------|--------------|---|-----------------------------|-------------------|---------------------------|---------------|----------------------|
| University of Arizona | Manning | MW ^a (915, 2450) RF capacitive | 42.5-44° x 40 min (0.5-3.3) | 2-22 | 11 | 2 | 3 |
| University of California | Luk | MW(915, 2450) | 42.5° x 60min | 5-12 | 11 | 2 | 2 |
| Duke University | U | MW(915, 2450) | 42-44° x 40-50 min | 2-9 | 6 | 0 | 3 |
| Kyoto University | Abe | RF capacitive (13.56) | 41-46° x 30-60 min | 4-9 | 6 | 0 | 1 |
| M.D. Anderson | Corry | US(1-3) | 43-50° x 60 min | 6-12 | 28 | 5(18) | 11(39) |
| Memorial Hospital | Kim and Hahn | RF inductive (27.12) | 41-43.5° x 30-40 min | 2-9 | 19 | 4(21) | 6(32) |
| Stanford University | Marmor | US(1-3) | 43-45° x 30 min | 6 | 44 | 5(11) | 14(32) |
| Washington University | Perez | MW(915) | 41-43° x 60-90 min | NS | 6 | 1 | 2 |
| Total | | | | | 131 | 19(15) | 42(32) |

^aMW, microwave; RF, radio frequency; US, ultrasound; NS, not specified.

Table 2. Responses of superficial lesions to irradiation and irradiation plus hyperthermia

| Institution | Ref. | No. of evaluable patients (trials) | Same patient comparisons | Response criterion | %of irradiation alone | %of irradiation plus hyperthermia |
|---------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------|---|-----------------------|-----------------------------------|
| Duke University | U | 7 | 7 | CR within 1 mo | 14 | 86 |
| Memorial Hospital | Kim | 86 | 59 | CR during follow-up | 33 | 80 |
| M.D. Anderson | Corry | 18(21) | 13 | CR for 2 mo | 0 | 62 |
| IMRS (Rome) | | | | | | |
| I | Arcangeli | 26 | 26 | CR at completion or soon after | 42 | 73 |
| II | | 17 | 17 | | 35 | 64.78 ^a |
| III | | 16 | 16 | | 37.5 | 67.77 ^b |
| IV | | 15 | 15 | | 33 | 87 |
| Roswell Park | Scott | 31 | 31 | CR at 6 mo | 39 | 87 |
| Stanford University | Marmor and Hahn | 15 | 15 | CR versus PR ^c or >6-wk difference in time to regrowth | 7 | 47 |
| Total | | 231(234) 196 | | | | |

^aHyperthermia once per week (64%) or twice per week (78%).

^bHyperthermia immediately after irradiation (77%) or delayed 4 hr (67%)

^cPR, partial response.

그리고 초기의 임상시도에 의한 결과등을 간략하게 소개하고자 한다.

歴史的 背景

Hyperthermia에 관한 관심이 최근에 와서 다시 高調되고 있는게 사실이지만 역사적으로 보면 이미 1세기 전부터 악성종양을 치료하기 위해 이러한 溫熱療法이 시도된 바 있었다. 瘻手術切除가 불가능했던 advanced malignancy 환자가 erysipellae에 감염되어 고열을 앓고난 후 장기간 생존한 例들을 경험한 후, 조직학적으로 확진된 말기 암환자에서 bacterial filtrate인 Coley's toxin을 주입, systemic pyrexia를 유도시켜 상당수의 환자에서 괄목할만한 효과를 거두기도 했다. 이당시 완치가 가능했던 경우도 없지 않았으나 pyrogenic preparation에 관한 표

준치가 없었고 또 항암효과가 일정하지 않았다는 점등이 이러한 온열요법의 지속적인 연구의 장애요인이 되었다. Naut (1953)는 Coley's toxin으로 치료했던 30 例의 자세한 임상기록을 장기간의 추적결과에 함께 보고한 적도 있다.

Warren (1935)은 특별히 제작고안한 cabinet을 이용하여 41.5°C의 systemic hyperthermia를 유지시켜 환자를 치료했고, heating은 radiant energy 또는 water bath에 immersion시키는 방법을 도입했다. 이런 방법으로 치료받은 32명중 病이 너무 進行되어 完治에 이른 환자는 없었으나 29예에서 tumor regression과 症勢의 완화를 경험하였다고 하며, 비록 短期間の clinical improvement 밖에 얻을 수 없었지만 이후 hyperthermia의 연구발전에 중요한 기틀을 만든 계기가 되었다. 최근에 이르러 systemic 및 local hyperthermia를 위한 새로운 기술이 고안

되어 발전을 거듭하면서 많은 임상결과가 집약되었고 Table 2는 방사선치료를 단독사용했을 때와 방사선치료를 이러한 hyperthermia와併用했을 때의 임상결과를 종합 비교해 본 도표로서併合治療群에서의 response rate가 월등히 우수함을 알 수 있다.

Methods of Heating

실제 임상에서 때로 전신적인 hyperthermia가 요구되는 경우도 있지만 局所의인 부위의 hyperthermia만 필요한 때가 더 많다. 일차적으로 熱을 종양이나 그 인접부위에만 적용할 때는 local hyperthermia가 적절하여 이러한 局所 溫熱療法의 방법으로는 ①water bath에 immersion시키는법, ② 熱을 가한혈액을 regional perfusion하는 법, ③ microwave, radiofrequency (RF), 또는 ultrasound에 의한 에너지를 축적시키는 경우 등을 들 수 있다.

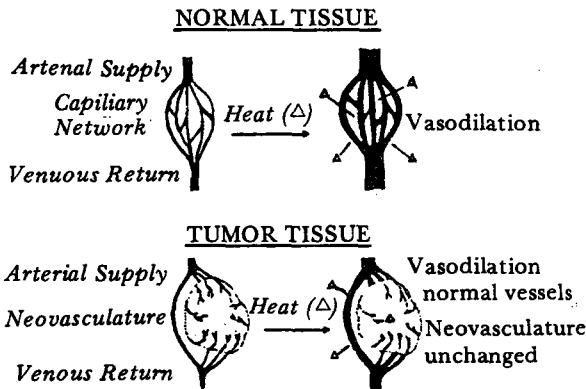


Fig. 1. Schematic of a postulated mechanism of preferential tumor heating due to vascular pattern differences.

전신적인 systemic hyperthermia 방법으로 얻어지는 溫度의 범위는 약 40~42℃정도이며, 특히 RF를 이용한 local hyperthermia에선 종양중심부의 온도가 주위 정상조직의 온도보다 더 높은 高溫을 유지시킬 수 있는데, 이것은 正常組織에선 비교적 容易하게 血流를 통해 熱을 빼앗

기는데 비해 癌組織에서 發達된 血管은 primitive neovasculature인 까닭에 효율적으로 熱의 dissipation이 일어나지 않는데 그 原因이 있는 것으로 추측되고 있다. (Fig 1).

① Local hyperthermia

일반적으로 local hyperthermia의 방법은 비교적 환자가 큰 부담을 느끼지 않고 또 안전하게 시행될 수 있다. 이와같은 국소 온열요법은 單獨으로 施行될 수도 있고 또한 放射線이나 化學療法의 보조적 수단으로 이용되기도 한다. Local heating의 성공적인 방법들을 소개하면 다음과 같다.

a) Hyperthermic Perfusion

이 방법은 extremities의 악성종양의 치료에 성공적으로 이용되어 왔다. 즉 혈액을 extracorporeally heat시켜 extremity로 perfusion시키는 방법인데 Cavaliere (1967)는 이 방법으로 43℃를 8시간동안 가온시킨 melanoma 및 sarcoma의 tumor regression을 보고한바 있고 Stehlin (1975)은 이와같은 hyperthermic perfusion과 melphalan을併用하여 extremity의 melanoma를 성공적으로 치료하였다. 즉 치료결과 온열치료가 부가되지 않던 시기의 전이성 흑색종의 5년 생존율이 22.2%인데 비해 historical control이긴 하지만 온열치료를 병합한 1967년 이후의 환자군에선 76.6%로 향상되었고 또 extremity의 sarcoma를 (heat + melphalan + actinomycin D)로 치료했을때는 생존율은 melanoma 경우처럼 크게 향상시킬 수는 없었지만 사지절단의 필요성이 현저히 감소되었을 뿐 아니라 overall control rate도 유사하였기 때문에 항암제, 방사선, 수술등을 이와같은 hyperthermic perfusion과 함께 적절한 順序로 併合하는 integrated combined modality approach가 이상적 방법임을 제시했다.

Stehlin와 Cavaliere는 모두 종양이 파괴될 때 유리되는 antigenic material로 인해 anti-tumor immunity의 stimulation때문에 이러한

치료가 성공적이었다고 시사했다. 특히 Cavaliere 는 perfusion 후에 4 週정도 amputation 시기를 연장시킬 수 있었고 Stehlin 도 excision 을 연장시켰으며 후에 local control 을 향상시키기 위해 post-operation 을 부가시켰다고 하였다.

b) Radiofrequency(RF) Heating

이 방법은 局所적으로 利用될 수도 있고, systemic hyperthermia 方法으로도 응용될 수도 있다. 장비는 비교적 간단하고 값도 비싼 편은 아니다. RF heating에는 capacitive coupling 및 inductive heating 등 2 가지 일반적인 mode 가 있다. Capacitive coupling 은 조직 양측에 current field 를 유도하여 power 를 deposit 하는 것으로 plates, interstitial needles 등을 electrode 로 하여 비교적 소규모의 體積을 heating 시키는데 유용하다.(Fig.2). Inductive heating 은 투과력을 증가시킬 수 있고 특히 bone 나 fat 보다 muscle 에 더 나은 加溫을 시킬 수 있다. Inductive coil 로 만들어지는 magnetic field 에는 Fig. 3.에서 예시 하는대로 (a) pancake coil (b) coaxial pairs of coil (c) c-oncentric coil 이 있다. 또 systemic heating 같은 large volume 의 heating 도 가능하다.

Leveen (1976) Marmor (1977) Dickson (1977) 등은 이러한 RF 를 이용하여 local heating 에 성공하였고 현재 연세암센터에선 국내에선 최초로 capacitive type 의 RF heating 方法인 THERMOTRON 이 1985 년 4 월부터 설치 가동되어 현재까지 약 150 예의 환자가 온열치료를 받았다.

c) Microwave Heating

이 방법은 27 MHz 이상의 주파수 (frequency) 를 사용한 것으로 지방조직에 비해 근육이나 종양조직의 가온이 더 잘된다는 이론적인 장점이 있지만 interface reflection 이 일어나는 것이 주요난제이다. 연세암센터에서도 2450 MHz (microwave) 를 이용하여 melanoma 환자의 tumor regression 을 경험한 바 있고, Luk (1981) 는 915, 2450 MHz 를 이용, 온열요법만으로 소수

의 환자에서 완전 관해를 경험하였으며, Holt (1977) 등은 433 MHz 를 이용하여 최초체온상승과 함께 방사선치료를하여 성공을 거두었다. 그러나 이러한 연구들은 control group 이 없어 비평의 여지를 남기고 있기는 하나 무엇보다 深部의 종양 治療가 문제점으로 남아있다.

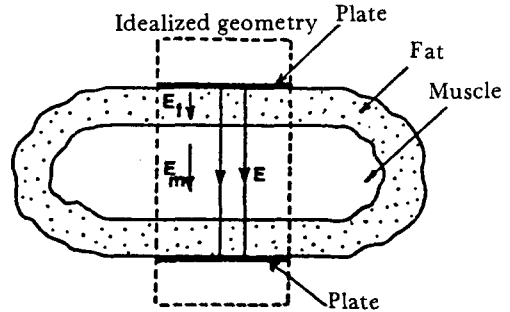


Fig. 2. Capacitive applicator arrangement showing idealized parallel plate capacitor geometry.

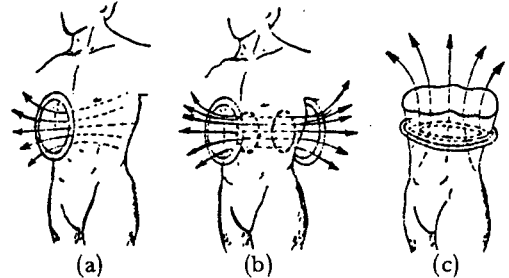


Fig. 3. Three arrangements of current loops and the corresponding directions of magnetic field lines. Eddy currents are also shown.

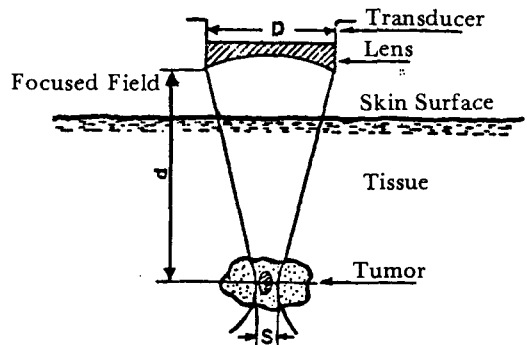


Fig. 4. Schematic of focusing of energy from the transducer into the tumor

Table 3. Clinical Suitability of Heating Methods

| Heating Application | Radiofrequency | Microwave | Ultrasound |
|---------------------|-----------------------------|-----------|------------|
| Fat | Good | Poor | Poor |
| Muscle | | | |
| Superficial (2 cm) | Good | Good | Good |
| Deep (2-5 cm) | Poor (Good if interstitial) | Poor | Good |
| Bone | Good | Poor | Fair |
| Air cavity | Fair | Poor | Poor |

Table 4. Relative Advantage of WBH Methods

| Method of Heating | Pt. Accessibility | Skin Response | Cardiac Rate |
|--------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| Hot water | Poor | Fair | Marked increase |
| Hot wax | Poor | Fair | Marked increase |
| Thermal blankets (space suits) | Fair | Fair | Marked increase |
| Infrared irradiation | Good | Fair | Marked increase |
| Moist hot air | Good | Good | Marked increase |
| Electromagnetic | Good | Good | Moderate increase |
| Extracorporeal heated blood | Good | Good | Moderate increase |

d) Ultrasound Heating

Ultrasound heating은 pressure wave 혹은 acoustic energy를 이용하여 얻을 수 있다. (Fig. 4). 비교적 heating pattern의 조절이 가능하고, superficial small tumor에 유용하게 응용할 수 있다. 그러나 large volumes은 이 방법으로 쉽게 heat되지 않고 또 bone shielding과 肺나 腸에서의 air pocket이 특별히 문제가 되고 있다. Marmor(1978)등은 Ultrasound를 사용하여 5cm깊이에 있는 tumor를 heating하는데 성공하였음을 보고하였다.

Table 3는 앞서 열거한 여러가지 local hyperthermia modalities의 물리적인 면을 근간으로 하여 각 방법의 장단점을 비교하여 보았다. 이밖에도 각각의 heating 방법은 앞으로도 기계공학적 면에서의 改善이 요구되는 공통점을 안고 있는 것으로 보여진다.

㉠ Whole Body Hyperthermia (WBH)

전신온열요법은 발전과정에서 국소온열요법에

비해 성공적인 결과를 얻지 못하였고 현재까지도 WBH에 대해 일반적으로 받아들여지는 방법이 없는 상태이다. 현재 임상적으로 시도되는 여러가지 방법들은 Phase I studies가 진행중이기 때문에 아직 이렇다할 결론이 유도되지 않고 있다.

임상적으로 시도되고 있는 중요한 방법중에는 hot air, hot water, hot wax, infrared heating, thermally controlled되는 "space suits" 등이 있다.

Pettigrew(1974)은 전신마취하에서 주조된 paraffin wax에 환자를 놓고 heating하는 system을 개발, 환자의 core temperatures가 41.8℃로 비교적 안전하게 15시간까지 유지할 수 있었지만, 대상환자를 너무 advanced disease로 하였기 때문에 임상적향상은 관찰되었지만 response에 대한 언급은 어렵다고 하였다. 그러나 주요 부작용으로는 tachycardia, arrhythmia pressure necrosis 등이 있었다.

Larkin(1979)등도 42℃로 total body hy-

perthermia 만을 시행한 경우와 여기에 화학요법, 방사선치료, 면역요법을 併合하여 77 명의 환자를 치료한 결과를 보고하였다. 그는 43 %의 objective response rate 와 부가적으로 15 %의 subjective response 가 있었다고 하였다. Heating 은 modified water blanket 를 사용하였고 전신마취하에서 2 시간 이상 시행하였는데 mortality 와 morbidity 로는 이 procedure 로 인해 사망한 5 명과 skin 의 blistering, cardiac arrhythmia, pulmonary edema, herpes 등, 여러 complication 이 포함되었기 때문에 이러한 합병증을 줄이기 위해서는 신중한 patient selection 이 필요하다고 강조하였다.

Fabrius(1978) 등은 Simens 제품인 특수 cabinet 를 사용하여 비교적 환자를 안락한 상태로 moderate hyperthermia treatment(40°C) 를 시도하였다. 이 저자들은 chemotherapy 와 radiotherapy 를 adjuvant 로 사용하게 되면 이와 같은 moderate temperature 로도 효과적인 결과를 얻을 것으로 생각하였다. Tufts-New England Medical Center 에서도 RF heating 을 이용한 WBH unit 를 개발하여 放射線治療의 보조요법으로 사용하고 있는데 이들도 특별히 고안된 cabinet 에서 moderate hyperthermia 를 시행한 결과 비교적 환자에게 comfort 하고 cardiac stress 는 경미하여 general anesthesia 를 피할 수 있었다고 하여, 이 방법이 다른 여러 WBH 方法에 비해 특히 주목을 받고 있는 것 같다.

Table 4 는 현재 사용중에 있는 WBH technique 을 patient accessibility, skin 과 cardiac tolerance 면에서 比較한 것을 보여주고 있다. 현시점에서 일차적인 목표는 heating 을 잘 조절할 수 있고 환자의 accessibility 가 좋으며 morbidity 가 적은 방법을 모색하는데 있다고 보여지며 Phase I trial 은 적절한 方法의 선택 이전에 종결되어야 할 것이다.

Radiobiologic Basis

(가) Effects of Heat alone

포유동물 세포에서 高溫을 유지시켰을 때 이

러한 高溫만으로도 cell killing effect 가 있다는 사실은 이제 의심의 여지가 없다. Dewey (1977) 등은 chinese hamster cell 에서 溫度의 노출시간에 따른 細胞의 survival fractions 을 도시한 바 있는데 (Fig. 5), 이때의 cell survival 은 放射線에 의한 細胞生存曲線과 유사한 類型을 나타내고 있다. 즉 이 生存曲線을 자세히 음미해 보면 溫度가 高溫일수록 細胞의 致死率이 큰 것이 사실이나 43°C 이하의 온도에선 0.5°C 의 차이가 세포생존에 지대한 영향을 미치고 있는데 반하여, 43°C 이상에선 그 변화가 비교적 微微하다는 점이다. 또 短時間의 加溫을 시행했을 때는 cell survival curve 가 shoulder 를 갖는 exponential curve 이고 낮은 溫度에서의 長時間 heating 에는 生存曲線의 D_0 가 완만해지면서 熱耐性 (thermal tolerance) 를 갖는 특징을 보여주고 있다. 이와 같은 溫度에 따른 細胞生存에 관한 反應은 L1210 Leukemia cell, pig kidney cell, HeLa cell 등, 여러 cell lines 에서도 같은 結果임이 많은 연구가들에 의해 이미 立證된 바 있다.

Mammalian cell 에서 thermal damage의 限界 (threshold) 는 앞서 언급한 바와같이 40-42°C 의 溫度範圍에 있는 것처럼 보인다. 즉 42-43°C (moderate hyperthermia) 범위에서는 細胞의 生存이 현저히 감소되고, 43°C 이상이 되면 耐性を 나타내는 plateau 도 없어진다. Exponential killing 도 溫度가 1°C 가 증가될때마다 細胞致死率은 2 배 이상 증가된다. 그러나 45°C (high temperature hyperthermia) 이상의 고온을 正常細胞나 腫瘍에 노출시키면 漸進的이며 不可逆的인 protein denaturation 이 일어나는 것으로 알려져 있다.

Heat irradiation 의 kinetics 를 고려한 Arrhenius plot (temperature 에 따른 thermal sensitivity 와의 관계) 를 보면 43°C 에서 확실한 break 가 있고 이러한 break 가 존재하는 것은 cell killing 에 관여하는 target 가 43°C 를 전후하여 相異하거나 또는 同一 target 라도 inactivation energy 에 差異가 있을 것으로 해석

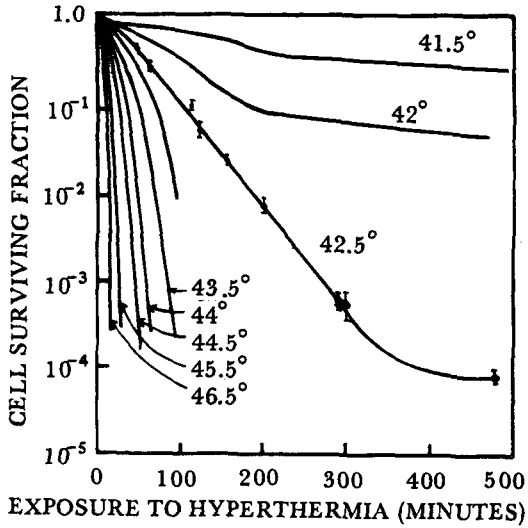


Fig. 5. Survival curves for mammalian cells in culture (Chinese hamster ovary cells) heated at different temperatures for varying lengths of time.

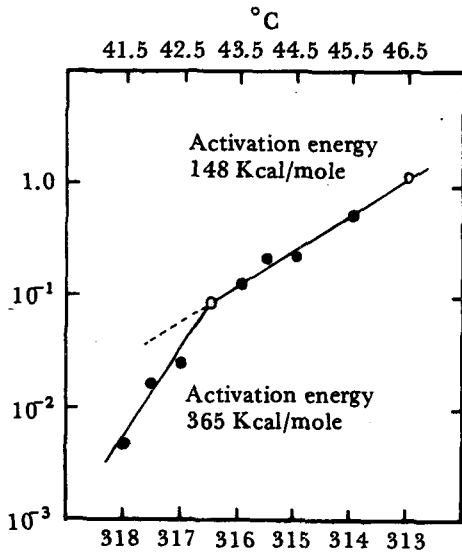


Fig. 6. An Arrhenius plot for heat-inactivation of mammalian cells in culture. The reciprocal of the D_0 values are plotted versus the reciprocal of the absolute temperature.

되고 있다 (Fig. 6). Heat에 의한 細胞의 致死能力은 critical protein의 denaturation 때문이며 이때 標的이 되는 단백질로는 chromo-

somal protein, repair enzyme, membrane component 등이 열거되고 있고 가능성이 있는 機轉으로는

- ① cell membrane integrity의 damage
- ② RNA synthesis의 depression
- ③ spindle protein의 thermal damage 후에 이차적으로 오는 abnormal mitotic spindle formation 등이 제시되고 있다.

Westra & Dewey (1971)는 Chinese hamster cell에서 cell cycle에 따른 溫熱療法의 反應을 연구하였는데, 방사선에 대한 저항이 가장 큰 S-phase의 細胞가 熱에서는 반대로 가장 敏感한 heat killing effect를 나타내어 放射線과 溫熱療法이 상호 補完관계에 있음을 알게 되었다 (Fig. 7). 따라서 이러한 사실에 근거하여 두 modality의 併合療法에 관한 理論的 背景을 형성케 되었고, slowly turn over하는 정상조직에 late effect를 나타낼 수도 있겠지만, c-cycling tumor cell이 일층 hyperthermia에 선택적인 killing 효과를 보이게 된다는 것도 유추할 수 있게 되었다.

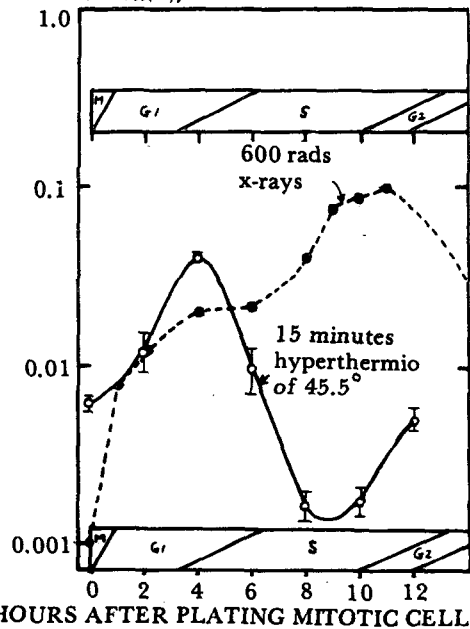


Fig. 7. Comparison of the age response function, i.e., the pattern of sensitivity through the cell cycle, for cells exposed to heat or X-rays.

물론 tumor가 정상세포보다 hyperthermia에서 선택적으로 더 많은 heat killing을 유도할 수 있지만, 현재까지도 tumor cell이 정상 조직에 비해 源泉的으로 더 敏感한 熱反應을 보인다는 명백한 生物學的 증거는 아직 없다. 다만 腫瘍細胞의 環境이나 生理的 條件때문에 정상세포보다는 종양세포에서 보다 더 selective한 hyperthermic killing이 일어나는 것으로 알려져져있다. 즉 腫瘍의 微細環境을 보면, 營養결핍에 따른 necrosis, hypoxic region이 그리고 pH가 감소되어 있고 또 分布된 血管들도 primitive neovasculature로 구성 되어 있어 血流量이 증가될 수 없기 때문에 이러한 要因들이 복합되어 종양과 정상세포간에 heat killing sensitivity의 차이를 나타내는 것으로 의견이 좁혀지고 있는 것 같다. Fig. 8은 nutrient deficient, lower pH에 있는 세포가 heat killing에 더 敏感하다는 것을 실험적으로 증명하고 있다.

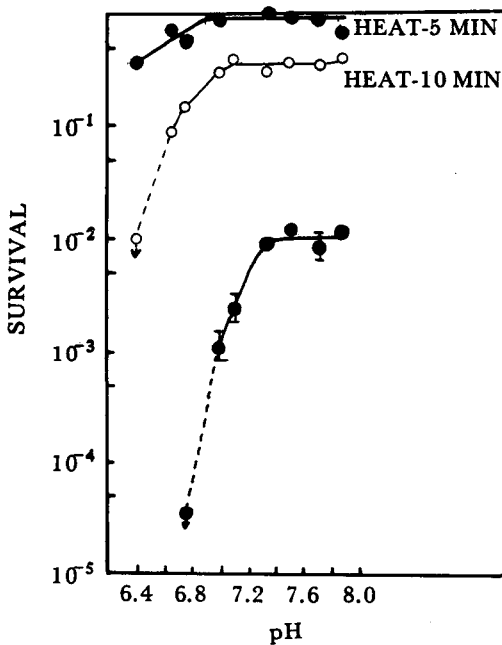


Fig. 8. Effect of extracellular pH during different heating intervals on single-cell survival of Chinese hamster ovary cells.

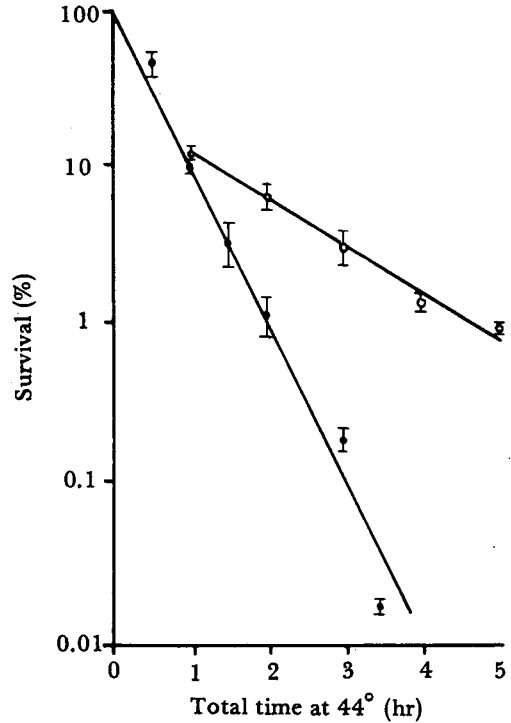


Fig. 9. Development of thermotolerance in HeLa ●, cells, survival to single heat exposures; ○, response of cells treated at 44° for 1 hr, returned to 37° for 2 hr, and given second graded doses of 44° for graded times.

일차적인 加溫이후 계속적으로 熱을 加해보면 細胞는 熱에 대한 低抗性을 나타내게 되는데 이러한 現象을 일컬어 熱耐性 (thermal tolerance)이 發生되었다고 한다 (Fig. 9). 이러한 低抗性은 分割照射를 주로 하는 放射線治療와는 전혀 無關한 것이지만 藥物治療에선 어느 藥劑이건 항상 직면하는 문제점으로 인식되고 있다. 이와 같은 溫度耐性의 문제는 hyperthermia를 임상에 適用하고자 할 때 커다란 難點이며 하나의 合併症이라고도 볼 수 있다.

앞서 지적했듯이 42°C 전후의 온도에선 2-3 시간 노출시킨 後 加溫하는 도중에도 耐性이 생길 수 있지만, 45°C 전후의 高溫에서는 加溫하는 도중에는 이러한 耐性이 發生되지 않고 heating period 후 約 8 시간 까지 지연될 수 있다. 또 腸이나 피부, 연골같은 정상조직에선 가온후

20 시간까지 熱耐性이 極大化하지 않는다는 보고도 있다. Thermotolerance는 세포생존곡선의 Do에 대폭적인 영향을 나타내어 sensitive cell의 killing이 10^{-5} 로부터 thermotolerant cell에서는 10^{-1} 정도로 감소하는 효과를 나타내기도 한다. Thermotolerant 한 세포가 다시 정상적인 감수성을 갖게 되는 것을 thermotolerance가 decay되었다고 하는데 이와같은 decay가 일어나는데 요하는 시간은 약 100 시간 정도이며, 熱장애가 크면 클수록 thermotolerance decay를 위한 시간도 그만큼 길어진다고 알려져 있다.

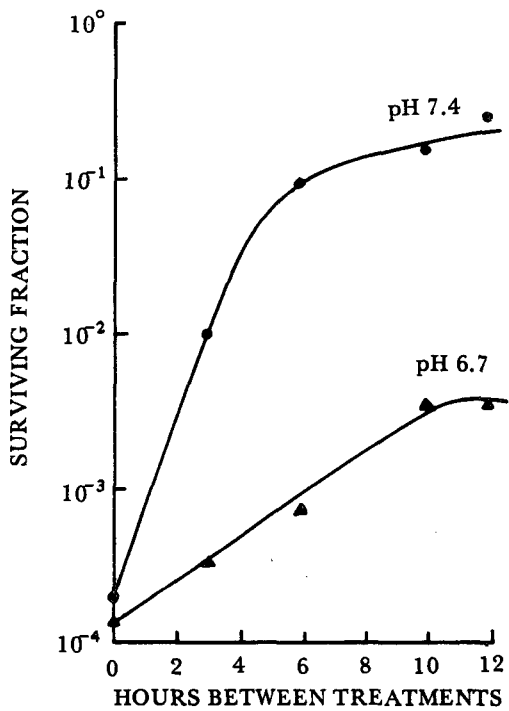


Fig. 10. Influence of pH on the development of thermal resistance in Chinese hamster ovary cells exposed to fractionated 44° heat treatment. Cells were heated and maintained at pH 7.4 or 6.7 during and between heat treatments. An initial 20 min heat treatment was followed by second treatments of 40 or 20 min for cells heated and maintained at pH 7.4 or 6.7, respectively.

이와같은 熱耐性의 induction과 decay에 관여하는 적어도 2가지 因子가 있는데 이것은 腫瘍과 正常細胞간의 差異를 설명하는 중요한 고려 사항이 될 수 있다. 즉 첫째는 heating 도중이나 heating 중간에 pH를 감소시키면 thermotolerance의 發生도 함께 줄어든다는 점이다. (Fig. 10). 그러나 in vivo에선 이와같은 낮은 pH치를 生理學的으로 유지시키기가 어렵기 때문에 일단 thermotolerance가 발생되면 감소되기가 어렵다고 볼 수도 있다. 그러나 왜 이와같은 pH의 減少가 thermotolerance의 decay에 변화를 招來하는지 그 理由는 아직 설명이 되지 않고 있다. 둘째, thermotolerance의 decay는 non-cycling cell보다 cycling cell에서 더 빨리 일어난다는 점을 들 수 있다 (Fig. 11).

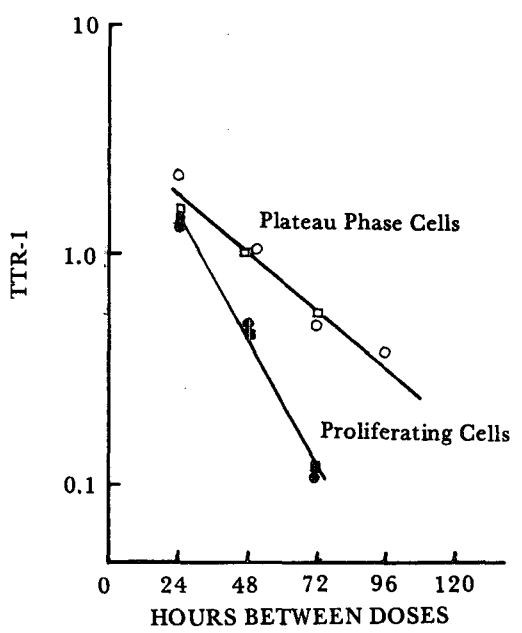


Fig. 11. Ratio of heat treatment times required to reduce cell survival in preheated versus control cells is plotted as a function of time between treatments for proliferating and plateau-phase cells.

때문에 pH가 낮고 또 rapidly cycling cell이 많은 종양에서는 주어진 熱治療에 따른 thermotolerance가 정상세포에서보다 훨씬 더 적게 일어난다. 바꾸어 말해서 正常細胞에서 熱耐

성이 더 많이 發生된다는 事實은 深部腫瘍治療에 RF heating 方法이 응용될 때 종양에 熱이 도달되기 전 overlying normal tissue 의 heat damage 를 경감시킬 수 있다는 利點으로 이용될 수 있을 것이다. 그러나 이러한 non-cycling cell 에서 thermotolerance 가 많다는 것은 다른 관점에서 보면 heat 에 의한 late damage 가능성이 더 많을지 모른다는 점으로 해석될 수도 있는 하나의 短點이 될 수도 있기 때문에 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

(나) Hyperthermia combined with Radiation

Hyperthermia 와 放射線이 併合療法은 두 modalities 를 併用했을 때 기대할 수 있는 synergistic cell killing effect 가 더 크다는데 그 근거를 갖고 있으며 放射線에 低抗이 큰 S-phase 의 細胞에서 溫熱療法에선 preferential killing effect 를 나타낸다는 點도 併合療法의 理論的 배경이 되고있다.

그러나 heat 와 ionizing radiation 의 相互作用은 너무 복잡하여 아직까지도 많은 연구과제들이 미해결의 상태로 남아 있다. Heat 는 放射線에 의한 single strand break 와 chromosome aberration 의 回復를 방해하는 것으로 알려져있다. 따라서 이러한 molecular damage 를 repair 하지 못한다면 결국 radiation 에 의해 발생된 SLD 와 PLD 의 repair 가 일어나지 않게 되는 것이다. (Table 5). Heat 와 repair 와의 관계는 hyperthermia 와 radiation 의 順序에 따라 크게 左右될 수 있다. 즉 X-ray 전에 熱을 가하면 처음 X선 조사와 2차 조사 중간에 溫度를 37℃로 유지시켜본다해도 SLD repair 가 일어나지 않으며, 또 X線照射와 X線照射中間에 hyperthermia 를 적용시킬 때도 마찬가지로 SLD repair 는 방해를 받게 된다. 그러나 이러한 效果는 어디까지나 可逆적이기 때문에 一次 X-ray 와 熱처리 후 다시 溫度를 37℃로 유지시킨 다음 再次 X線을 조사하면 이때는 SLD repair 가 일어나게 된다.

또한 heat 는 SLD repair 뿐아니라 radiation induced PLD repair 도 감소시킬 수 있으며 이 경우 역시 sequence 가 결정적으로 중요하다. 즉 irradiation 전에 heat 를 가하면 PLD repair 가 방해받지 않지만 그 順序를 반대로 하면 PLD repair 가 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.

한편 radiation OER에 대한 heat의 影響은 아직 확실히 규명돼 있지는 않지만, hypoxic cell 이 放射線治療에서와는 달리 적어도 hyperthermia에선 oxygenated cell 와 비슷한 killing effect 를 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러나 이와같은 OER에 미치는 영향도 cell line 에 따라 차이가 있어 mouse bone marrow 나 HeLa cell 에서는 radiation OER 이 감소되지만 다른 system에선 변화가 없는 것으로 보고가 되고 있다.

Potential Hazards of Hyperthermia

Hyperthermia 가 적절한 方法으로 적용되지 않으면 遠隔轉移의 빈도가 높아지다는 示唆가 있다. Dickson(1972) 등은 VX-2 rabbit tumor system과 Yoshida rat tumor system에서 이러한 사실을 관찰한 바 있고 Yerushalmi(1976) 등도 Lewis carcinoma 를 이식한 mice 에서 local hyperthermia 보다 whole body hyperthermia 를 적용할 때 metastasis 가 더 빨리 일어나는 것을 관찰하였다. 이와같이 hyperthermia 에서 metastasis 가 문제가 되는 것은 immune defence 의 depression, cell adhesion

Table 5. Heat and repair

| Sequence | Result |
|--|---------------|
| A. $\Delta-10 \text{ min at } 37^\circ-x-t \ 37^\circ-x$ | No SLD repair |
| B. $x-\Delta-x$ | No SLD repair |
| C. $x-\Delta-t \ 73^\circ-x$ | Repair SLD |
| D. $\Delta-x$ | PLD repair |
| E. $x-\Delta$ | No PLD Repair |

Δ : heat x irradiation

의 감소, cell division과 growth의 증진때문에 유발되는 것이 아닌가하는 가정이 있다.

그러나 다른 tumor system을 이용한 여러 연구자들의 결과는 metastasis의 증가가 일어나지 않았기 때문에 hyperthermia를 임상적으로 응용하는데 있어서는 단정적인 언급이전에 이러한 잠재적인 문제에 대한 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Hyperthermia and Immunocompetence

Immune system의 역할과 hyperthermia의 관계는 아직 명확하게 언급되지 않고 있다. 그러나 과거 bacterial toxin으로 치료받은 환자에서는 pyrexia에 따른 immune stimulation이 있었고 또 hyperthermia에 의한 tumor regression도 부분적으로는 immune response에 의한 것일 수도 있다. 따라서 Cavaliere와 Stehlin은 local heated perfusion 후 definite local management 이전에 immune response에 대한 protocols를 이미 강조한 바 있고, Dickson 등도 primary tumor에서 local heating 후 VX-2에 대한 humoral immunity가 증가하였음을 보고하였다. 만일 국소 온열요법 후 전신 온열요법으로 면역반응이 방해될 받게 되면 primary tumor는 regress하지 않고 계속 성장하며 원격전이를 일으켜 동물이 사망하게 되기도 한다. 때문에 이러한 문제 역시 앞으로 더 많은 실험연구에 의해 해결되어야 할 것이다.

Future Prospects

Hyperthermia는 tumor와 normal tissue에 영향을 주는 機轉자체가 아직 확실히 理解되지 않고 있는 상태이지만, 분명히 (1) tumor reg-

ression을 일으킬 수 있고 (2) 放射線이나 抗癌療法 그리고 手術의 補助手段으로 應用될 수 있다고 확신할 수 있다. 그러나 hyperthermia에 적용되는 복잡한 technique들은 아직까지는 부적절한 상태이며 工學的인 면에서 꾸준한 연구를 필요로 하고 있다.

이제 바야흐로 hyperthermia는 臨床的으로 適用되기 시작하고 있고, 더 많은 thermal delivery, thermometry, thermal dosimetry의 개발과 함께 유용한 임상시도가 활발히 이루어 지고 있다.

癌治療의 當당한 modality의 하나로서 hyperthermia는 이제 일차적인 치료나 또는 다른 치료법의 보조수단으로서 유용한 方法의 하나로 등장할 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Meyer JL.: *The clinical efficacy of localized hyperthermia. Cancer Res (supp)* 44:4745, 1984.
2. Stehlin JS Jr, Giovanella BC, Delpolyi PD.: *Result of hyperthermic perfusion for melanoma of extrimities. Surg. Gyn. Obst.* 140:339, 1975.
3. Anatoly D. Anthony JP: *Therapeutic implications of heat as related to radiation therapy. Semin. Oncol* 8:83, 1981.
4. Cheung AY, Neyzari A: *Deep local hyperthermia for cancer therapy. Cancer Res (supp)* 44:4736, 1984.
5. Hall E, Towele LR: *Biologic effect of heat. Cancer Res (supp)* 44:4708, 1984.
6. Deway WC, Hopwood LE Sapareto SA: *Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation, Radiol.* 123: 464, 1977.