

극초단파와 초음파온열치료에 의한 각종암의 임상치료

한국에너지연구소 원자력병원 치료방사선과

고경환 · 박영환 · 조철구 · 류성열

= Abstract =

Clinical Applications of Microwave and Ultrasound in Hyperthermia: Preliminary Results

Kyoung Hwan Koh, M.D., Young Hwan Park, M.D., Chul Koo Cho, M.D., Seong Yul Yoo, M.D.

Department of Therapeutic Radiology, Korea Cancer Center Hospital, KAERI, Seoul, Korea

Twenty seven lesions of 25 patients with locally advanced malignant tumors were treated with combined hyperthermia introduced by microwave and ultrasound and radiotherapy. Most of all patients were failed with previous conventional therapeutic trial.

Hyperthermia had been done immediately after radiotherapy, twice a week, 43°C for one hour and radiotherapy had been done 5 fractions per week with fraction size of 2 Gy upto 30 to 60 Gy.

Conclusions are as follows.

1. Total response rate (PR+PR) to thermoradiotherapy with microwave and ultrasound was 81 %.
2. Tumor depth, minimum temperature of tumor center, number of heat fraction and radiation dose were statistically significant factors affecting response.
3. Hyperthermia with microwave and ultrasound can be used efficiently to control locally advanced malignant disease whether previously received near tolerance dose of radiotherapy or not.

Key Words: Microwave, Ultrasound, Hyperthermia, Radiotherapy, Malignant Tumor.

서 론

온열치료는 방사선치료와 병합사용시 상호보완적으로 국소치유율을 높일 수 있음이 많은 방사선생물학적 실험 및 관찰에서 알려져 왔고 최근들어 이에 대한 관심이 고조되고 있다¹⁻⁴⁾.

온열치료방법에는 전신온열치료와 국소온열치료방법이 시도되고 있었으나 국소암부위에 대한 전신온열치료 방법은 시행상난점이 많고 또한 부작용이 클 수 있음으로 항암약물요법과 병행치료시에만 제한적으로 응용되고 있으며 방사선 치료와 병합사용시에는 극초단파, 초음파 및 라디오파를 이용한 국소온열치료 방법이 주로

사용되고 있다^{1,5-9)}.

원자력병원에서 1986년 12월부터 1987년 4월까지 극초단파와 초음파를 이용한 온열치료를 병리조직학적으로 확진된 25명의 악성종양환자의 27개 병소에서 방사선치료와 함께 시행하여 종양 및 온열치료 및 방사선치료방법의 특성을 국소관해율을 중심으로 분석검토하여 몇가지 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

총 25명의 병리조직학적으로 확진된 악성종양환자의 27병소를 대상으로 했으며 남녀비는 0.79였고 연령분포는 20세에서 76세였으며 중앙치는 55세였으며 추적기간은 6개월에서 10개월이었으며 중앙치는 7개월이었다. 조직병리학적 분포는 편평상피암이 15예(56%)로

*이 논문은 1987년 9월 21일부터 25일까지 서울에서 열린 제 5 회 아시아 대양주 방사선의학회에서 발표 되었음.

가장 많았고 선암, 악성흑색종 등의 순이었으며 종양 위치는 두경부가 11예(41%)로 가장 많았고 회음부 9예(33%) 흉벽 3예(11%) 등의 순이었으며 종양깊이는 20예(72%)가 3 cm 이내였으며 7예(28%)가 3 cm 이상이었다(Table 1). 27예중 5예는 전에 방사선치료를 받지 않고 나머지 22예는 이미 상당정도의 방사선 치료를 받은 예였다.

2. 방사선 치료

방사선치료는 외부조사에 의한 방법이 26예(97%)였고, Ir-192를 이용한 조직내 조사방법이 1예였다. 외부조사시는 Sweden Scanditronix 사제 MM 22 마이크로트론을 이용한 전자선치료를 주로 사용했으며 분할조사방법은 주 5회 매분할조사량 200 cGy의 고전적인 방법을 사용했고 조사량은 17예(63%)가 3,000 cGy에서 5,000 cGy 사이였으며 6예(22%)는 3,000 cGy 이하였고 4예는 5,000 cGy 이상이었다. 조직내조사는 Ir-192 ribbon seed를 이용해서 종양체적에 최소 3,000 cGy를 5일에 걸쳐 조사되도록 시행하였다(Table 2).

Table 1. Tumor Characteristics

Tumor characteristics	No. of lesions (%)
Histology	
Squamous cell carcinoma	15 (56)
Adenocarcinoma	7 (27)
Melanoma	3 (11)
Mesothelioma	1 (3)
Rhabdomyosarcoma	1 (3)
Total	27 (100)
Location of treatment	
Head and neck	11 (41)
Chest wall	3 (11)
Perineum	9 (33)
Others	4 (15)
Total	27 (100)
Tumor depth	
Less than 3 cm	20 (73)
More than 3 cm	7 (27)
Total	27 (100)

3. 온열 치료

온열치료는 미국 Clini-Therm 사제 Mark IX-1 System을 이용하여 915 MHz 극초단파 외부온열치료기 및 조직내온열치료기와 1.055 MHz 및 0.528 MHz 초음파 외부온열치료기를 이용해서 방사선치료후 30분 이내에 시작하여 45~60분간 시행했으며 매치료시 종양내 온도를 측정하여 41°C에서 43°C를 유지하도록 했고 주 2회 각 온열치료간격이 72시간 이상되게 분할온열치료를 시행했고, 조직내 방사선치료시에는 수술장에서 끝이 막힌 비닐관을 삽입한후 상기와 같이 온열치료를 시행했고 100시간에 걸친 조직내방사선치료후 다시 한번 온열치료를 시행했다.

온열치료에 사용한 방법은 극초단파를 이용한 외부온열치료 단독요법이 18예(67%)로 가장 많았고 초음파를 이용한 온열치료가 5예(19%) 시행되었으며 두가지 이상의 방법이 혼합사용된 예가 2예(8%) 시행되었다. 온열치료의 횟수는 18예(67%)에서 5회 이상 시행되었고 9예(33%)에서 4회 이하 시행되었다. 종양내 최저온도는 19예(70%)에서 43°C 이상 되었고 8예(30%)에서 43°C 미만이었다. 온도측정은 종양내외에 삽입한 16

Table 2. Hyperthermia Characteristics

Hyperthermia characteristics	No. of lesions (%)
Modality	
Microwave	
External applicator	18 (67)
Interstitial applicator	1 (3)
Combined	1 (3)
Ultrasound	5 (19)
Combined	2 (8)
Total	27 (100)
Minimum temperature in tumor center	
More than 43°C	19 (70)
Less than 43°C	8 (30)
Total	27 (100)
Number of heat fractions	
5 - 15	18 (67)
2 - 4	9 (33)
Total	27 (100)

Gauge blind end catheter를 통해 극초단파온열치료 시에는 Ga-As fiberoptic thermocouple과 Thermo-sentry 1200[®]를 이용하여 시행하였고 초음파 온열치료 시에는 Copper Constantin Thermocouple과 Clini-Therm 사제 TM 100 R 및 Sensortek 사제 TM-10A[®]를 이용하여 측정하였다(Table 3).

4. 결과 분석

27병소의 방사선 치료 및 온열치료 병합 시행시 치료 결과는 국소관해율을 중심으로 종양특성, 방사선 치료 특성 및 온열치료특성 등에 대해 분석검토하였다.

결 과

극초단파와 초음파를 이용한 온열치료를 방사선치료와 함께 시행한 25명의 악성종양환자의 27병소의 완전관해율은 9예(33%)였으며 13예(48%)에서는 부분관해를 보여 22예(81%)에서 유의한 관해율을 보였으며 5예(19%)에서는 치료에 반응이 없었다.

종양특성에 따라 완해율을 분석한 결과 다음과 같았다. 병리조직학적 진단에 따른 관해율은 편평상피암에

서 8예(53%)의 완전관해율은 보였고 6예(40%)의 부분관해율을 보였고 선암은 1예(14%)의 완전관해 및 6예(86%)에서 부분관해율은 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 병소위치에 따라 분석한 결과 회음부 병소가 5예(56%)의 완전관해를 보여 가장 좋은 결과를 보였고, 두경부병소는 2예(18%)에 완전관해 6예(55%)에서 부분 관해를 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 종양깊이에 따른 분석에서는 종양이 피하 3 cm

Table 3. Radiotherapy Characteristics

Radiotherapy characteristics	No. of lesions (%)
Modality	
External radiotherapy	26 (97)
Interstitial radiotherapy	1 (3)
Total	27 (100)
Tumor dose (cGy)	
More than 5,000	4 (14)
3,000 ~ 5,000	17 (63)
Less than 3,000	6 (22)
Total	27 (100)

Table 4. Response Rates for Various Tumor Characteristics

	CR (%)	PR (%)	NR (%)
Histology			
Squamous cell carcinoma	8/15 (53)	6/15 (40)	1/15 (7)
Adenocarcinoma	1/ 7 (14)	6/ 7 (86)	0/ 7 (0)
Melanoma	0/ 3 (0)	1/ 3 (33)	2/ 3 (67)
Others	0/ 2 (0)	0/ 2 (0)	2/ 2 (100)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)
Location of tumors			
Head and neck	2/11 (18)	6/11 (55)	3/11 (32)
Chest wall	0/ 3 (0)	1/ 3 (33)	2/ 3 (67)
Perineum	5/ 9 (56)	4/ 9 (44)	0/ 9 (0)
Others	2/ 4 (50)	2/ 4 (50)	0/ 4 (0)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)
Tumor depth (cm)			
Less than 3 cm	8/20 (40)	9/20 (45)	3/20 (15)
More than 3 cm	1/ 7 (14)	4/ 7 (57)	2/ 7 (29)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)

Table 5. Response Rates for Various Treatment Characteristics

Treatment characteristics	CR (%)	PR (%)	NR (%)
Modality			
Microwave ext. applicator	7/18 (39)	6/18 (33)	5/18 (28)
Microea	0/ 1 (0)	1/ 1 (100)	0/ 1 (0)
Microwave combined	1/ 1 (100)	0/ 1 (0)	0/ 1 (0)
Ultrasound	1/ 5 (20)	4/ 5 (80)	0/ 5 (0)
Combined	0/ 2 (0)	2/ 2 (100)	0/ 2 (0)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)
Number of heat fractions			
5 - 15	9/18 (50)	9/18 (50)	0/18 (0)
2 - 4	0/ 9 (0)	4/ 9 (44)	5/ 9 (56)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)
Minimum temperature in tumor center			
more than 43°C	9/19 (48)	6/19 (31)	4/19 (21)
less than 43°C	0/ 8 (0)	7/ 8 (88)	1/ 8 (12)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)
Radiation dose			
more than 3,000 cGy	9/19 (48)	10/19 (52)	0/19 (0)
less than 3,000 cGy	0/ 8 (0)	3/ 8 (38)	5/ 8 (62)
Total	9/27 (33)	13/27 (48)	5/27 (19)

이내에 있던 예에서 8예(40%)의 완전관해를 보였고 3 cm 이상인 예에서 1예(14%)의 완전관해를 보였고, 이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$) (Table 4).

근치목적 치료인 5예중 2예(40%)가 완전관해를 보였고 22예중 7예(31%)가 완전관해를 보였다. 치료방법 특성에 따른 관해율을 분석한 결과 온열치료 방법에 따른 관해율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 온열치료 횟수에 따른 관해율은 5회 이상 시행한 경우 8예(40%)에서 완전관해를 보이고 9예(45%)에서 부분관해를 보여 4회 이하의 예보다 높은 관해율을 보였고 이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$). 중앙내최저온도에 따른 관해율은 분석한 결과 43°C 이상인 경우 9예(48%)에서 완전관해 6예(31%)에서 부분관해를 보여 43°C 이하보다 현저히 높았고 이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$). 방사선치료조사량에 따른 관해율 분석결과 30 cGy 이상 방사선치료를 시행한 예에서 9예(48%)의 완전관해를 보였고 10예(52%)에서 부분관해를 보여 30 Gy 미만 예보다 현저히 높은 관해율을 보

였고 이는 통계학적으로 유의했다($P < 0.05$, Table 1).

고 찰

온열치료는 방사선치료와 병행치료시 상호보완작용에 의한 국소치유율을 향상 시키며 이에 대한 생물학적 이유로는 다음과 같은 요인들이 제시되고 있다^{1~4)}.

첫째, 세포내 온도가 올라감으로 방사선에 의해 생긴 준치사손상 등의 회복이 억제되어 방사선감수성이 증가한다.

둘째, 세포내 온도가 올라감에 따라 저산소분압세포 및 산성화세포군도 산소분압이 충분한 세포와의 방사선감수성 차이가 줄어든다.

셋째, 온열치료시 방사선치료내성이 높은 단백질합성기세포에 특이적으로 온열 치료효과가 높다.

이와 같은 근거로 방사선치료와 온열치료는 상호보완관계에 있으며 병합요법으로 상승효과를 기대할 수 있다.

온열치료는 전신온열치료와 국소온열치료로 나눌 수 있으나 방사선치료와 병행치료시에는 국소온열치료방법이 주로 사용되고 있고 이의 방법으로는 극초단파 초음파 및 라디오파 등이 사용되고 있다^{1,2,5,7,8)}.

극초단파는 대개 915 MHz를 사용하나 2450 MHz 등을 이용하기도 한다⁸⁾. 극초단파는 외부온열치료 및 자입온열치료 모두가 가능하며 저자들의 예에서도 3예에서 자입온열치료를 1예는 자입방사선치료와 병행치료했으며 2예는 외부방사선치료와 병행치료하였고, 자입치료는 심부병소의 효과적인 온열치료가 큰 효과를 거둘 수 있어 극초단파 외부온열치료시의 치료심도가 낮은 단점을 극복할 수 있으나 침습적 방법이라는 단점이 있다^{5,9)}.

초음파를 이용한 온열치료는 비교적 제한된 보고가 있으나 계면차가 큰 공기, 골조직등을 피할 수 있는 예에서 비교적 심부종양치료에도 효과적으로 이용할 수 있다^{1,2,5)}.

Perez등^{1,10)}은 915 MHz 극초단파온열치료시 종양내 온도와 종양심도에 따른 관계에 대해 언급하여 2 cm이 내인 경우 85%에서 42.5°C 이상의 온열치료가 가능했고, 2.1 cm에서 4 cm의 경우 71%에서, 4 cm 이상에서 50%에서 각각 가능했으며 각각의 완전관해율은 65%, 71%, 37%였다. Oleson¹¹⁾ 및 Kim등¹²⁾도 유사한 보고를 하고 있는데 이는 종양 크기가 큰 경우 물리적 특성에 의해 생긴 결과로 보고있으며 온열치료의 방사선 생물학적 측면에 따른 결과로 인식하고 있지는 않으며^{1,5)} 이와 같은 결과는 저자들의 예에서도 종양의 피하깊이 3 cm 이하인 경우 종양내최저온도 43% 이상인 경우가 현저히 높은 관해율을 보인 것과 일맥상통한다 할 수 있다. 자입치료를 이용하여 이와같은 심도의 문제가 해결될 수 있을 것이다.

몇몇 보고에서^{10~12)} 방사선치료선량이 높을수록 좋은 국소관해율을 보이는 것을 보고하고 있는 바 저자들의 예에서도 방사선치료선량이 30 Gy 이상인 경우가 현저히 높은 국소관해율은 보여 거의 같은 결과를 보였으며 저자들의 예에서는 온열치료 횟수와 방사선치료선량과는 서로 관련되어 있어 온열치료 횟수가 5회 이상인 경우 관해율이 높았는데 이와 같이 현저히 높은 관해율이 방사선치료선량과 유관한 것인지 여부에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

병리조직학적 진단에 따른 관해율의 차이에 대해

Oleson등¹¹⁾은 거의 차이가 없음을 보고했고 Kim등¹²⁾은 악성흑색종의 높은 치료효과를 보고하였는데 저자들의 예에서도 병리조직학적 진단에 따른 차이는 거의 없었으나 선암의 경우에 높은 관해율을 얻었기에 선암과 악성흑색종등 비교적 방사선치료내성이 높은 악성종양의 치료율 향상에 온열치료가 큰 역할을 가질 수 있리라 사료되어 이에 대한 연구가 지속적으로 검토되어야 할 것이다.

온열치료는 임상에 응용됨에 있어 주대상이 기존방사선치료로 근치불가능한 경우나 방사선치료후 국소재발된 예에서만 사용되어 오고 있으나 최근들어 고식적 목적 뿐 아니라 근치적 목적으로 시행되기도 하는 경향도 보이고 있다^{1,7,8)}. 저자들의 예에서도 5예에서 근치적 목적으로 온열치료를 방사선치료와 병행하여 40%의 완전관해율을 보였다. 이는 향후 온열치료의 가능성을 보여주는 것으로 사료된다.

결 론

1986년 12월부터 1987년 4월까지 원자력병원 치료방사선과에서 병리조직학적으로 확진된 25명의 악성종양 환자의 27개 병소에 대해 극초단파와 초음파를 이용한 온열치료를 방사선치료와 병합시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 극초단파와 초음파를 이용한 온열치료를 시행한 총 27개 병소중 19개 병소에서 43°C 이상의 종양내 최저온도를 유지할 수 있었고 8개 병소에서 41°C 이상의 최저온도 유지가 가능했다.
2. 극초단파와 초음파를 이용한 온열치료와 방사선치료시 81%의 예에서 부분관해이상의 결과를 얻었고, 33%에서 완전관해를 얻었다.
3. 종양의 깊이, 온열치료시 종양내 최저온도, 온열 치료횟수 및 방사선치료 선량등이 종양의 치료반응도에 영향을 미치는 통계학적 유의인자였다.
4. 극초단파와 초음파를 이용한 온열치료는 방사선치료와 병합치료시 국소진행암의 국소치료율을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Perez CA, Emami B: A review of Current Clinica

- Experience with Irradiation and Hyperthermia. Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology 1: 265-277, 1985
2. 박찬일, 고경환, 하성환 : 초음파를 이용한 온열치료 시 온도분포에 관한 연구. 대한치료방사선과학회 2: 21-23, 1984
 3. 박찬일, 허승재, 하성환 : 백서에서 발생시킨 유방암의 방사선치료시 온열 요법이 미치는 영향에 관한 연구. 대한방사선과학회지 2:167-171, 1984
 4. 고경환 : 항암온열치료(I) 생물학적 기본원리. 진단과 치료 7:307-312, 1987
 5. 고경환 : 항암온열치료(II) 기구 및 방법. 진단과 치료 7:431-433, 1987
 6. 고경환 : 항암온열치료(III) 임상. 진단과 치료 7:554-558, 1987
 7. Arcangeli G, Cilidalli A, Nervi C, Creton G, Lovisolo G, Mahro F: Tumor control and therapeutic gain with different schedules of combined radiotherapy and local external hyperthermia in human cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9:1126-1134, 1983
 8. Yoon SC Oho YK, Gil HJ, Chung SM, Shinn KS, Bahk YH: Effect of microwave hyperthermia on radiotherapy of human malignant tumors. J Korean Soc Ther Radiol 5:31-35, 1987
 9. Neyzari A, Chennng AY: A review of brachyhyperthermia approaches for the treatment of cancer. Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology 1:257-264, 1985
 10. Perez CA, Sapareto SA: Thermal dose expressin in clinical hyperthermia and correlation with tumor response/control. Cancer Res (Suppl) 44:4818s-4825s, 1984
 11. Oleson JR, Sim DA, Maning MR: Analysis of prognostic variables in hyperthermia treatment in 163 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:2231-2239, 1984
 12. Kim JH, Hahn EW, Tokita N: Combination hyperthermia and radiation therapy for malignant melanoma. Cancer 50:478-482, 1981
-