

## 고주파 온열치료와 소라페닙을 병용하여 호전된 재발성 간암환자 1례

김지혜<sup>1§</sup> · 이종훈<sup>2§</sup> · 주종천<sup>3</sup> · 이정복<sup>1,4</sup> · 조종관<sup>1</sup> · 유화승<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 둔산한방병원 동서암센터, <sup>2</sup>우석대학교 한방병원 통합암센터  
<sup>3</sup>원광대학교 전주한방병원 통합암센터, <sup>4</sup>대전대학교 둔산혜화의원, <sup>§</sup>공동주저자

### Abstract

### A Case Report of Recurred Hepatocellular Carcinoma Patient Treated with Radio-Frequency Hyperthermia in Conjunction with Sorafenib

Jee-Hye Kim<sup>1§</sup>, Jong-Hoon Lee<sup>2§</sup>, Jong-Cheon Joo<sup>3</sup>, Jeong-Bok Lee<sup>1,4</sup>, Chong-Kwan Cho<sup>1</sup>, Hwa-Seung Yoo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>East West Cancer Center, Dunsan Korean Medicine Hospital of Daejeon University

<sup>2</sup>Integrative Cancer Center, Woosuk Korean Medicine Hospital of Woosuk University

<sup>3</sup>Integrative Cancer Center, Jeonju Korean Medicine Hospital of Wonkwang University

<sup>4</sup>Dunsan Hyehwa Medical Clinic of Daejeon University

Received 18 November 2016, accepted 5 December 2016

**Objective** : The purpose of this study is to report the effects of radio-frequency hyperthermia cancer treatment in conjunction with Sorafenib on hepatocellular carcinoma patient.

**Method** : The patient was diagnosed with hepatocellular carcinoma at S6/7 and treated with right posterior sectionectomy. After 4 months, tumor recurrence was found at S4, 5 and 8. After transarterial chemoembolization, the patient was prescribed Sorafenib (proprietary name Nexavar<sup>®</sup>) as well as proceeding with radio-frequency hyperthermia. The clinical outcomes were measured by computed tomography, laboratory findings including tumor markers (AFP, PIVKA-II), natural killer (NK) cell activity, and numeric rating scales (NRS).

**Results** : After the treatment, tumor size was decreased accompanying by reducing the level of tumor markers (AFP, PIVKA-II). Major clinical symptoms were improved with increasing NK cell activity. There were no adverse events based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

\*교신저자 : 유화승, 대전시 서구 대덕대로 176번길 75 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터  
Tel: 042-470-9132, Fax: 042-470-9006, E-mail: altyhs@dju.kr

**Conclusion** : This case suggests that radio-frequency hyperthermia has synergistic effect for the treatment of hepatocellular carcinoma patient in conjunction with Sorafenib.

**Key words** : Hepatocellular carcinoma, Radio-frequency hyperthermia, Sorafenib,  $\alpha$ -fetoprotein, PIVKA-II, Natural killer cell activity.

<sup>§</sup>These authors contributed equally.

## 서론

원발성 간암은 병리학적으로 간세포암종 외에도 담관암, 혈관육종 및 간모세포암 등이 포함되지만, 흔히 간암이라 함은 성인의 원발성 간암의 85% 이상을 차지하는 간세포암종을 일컫는다<sup>1)</sup>. 간세포암종은 우리나라 원발성 간암의 약 74.5%를 차지하고, 그 다음이 담관세포암종이며, 그 외의 암종은 드물다. 2015년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2013년 우리나라에서는 225,343건의 암이 발생했는데, 그 중 간암은 남녀를 합쳐서 16,192건으로 전체 암 발생의 7.2%로 6위를 차지했고, 남녀의 성비는 3:1로 남자에게 더 많이 발생했다. 남녀 합쳐서 연령대별로 보면 50대가 28.0%로 가장 많았고, 60대가 25.5%, 70대가 24.0%의 순이다<sup>2)</sup>.

Sorafenib은 넥사바<sup>®</sup>(Nexavar<sup>®</sup>)라는 약품명으로 출시되어 있으며, B-Raf와 같은 RAF 키나아제나 혈관내피증식인자수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), 혈소판유래성장인자수용체(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)의 타이로신 키나아제의 활성을 막아 종양혈관형성을 억제하고 종양진행을 막는다<sup>3-6)</sup>. 간세포암에서의 생존기간 연장이 보고되었으며, 2011년부터 3기 이상, Child-pugh A, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0~2를 모두 만족하는 환자에 보험급여가 50% 적용되었으며, 2013년부터 본인부담금 5%로 적용되고 있다. 설사, 피로, 탈모증, 감염, 수족피부반응이나 발진이 주된 부작용으로 보고되고

있다<sup>7)</sup>.

고주파 온열치료(Radio-frequency Hyperthermia)는 열 발생으로 암세포에 손상을 주거나, 다른 치료와 병용하여 효과를 상승시키기 위한 목적으로 사용된다<sup>8)</sup>. 온열치료는 흑색종, 두경부암, 유방암, 위장관 및 비뇨생식기의 암, 고모세포종, 육종 등 다양한 고형암에서 종양의 크기 및 생존율 증가를 위해 방사선 치료 및 항암 치료와 병행할 필요가 있다는 근거가 제시된 바 있으며, 이러한 효과는 림프구, 면역원성, 열충격 단백질 등과 관련된 면역 세포와 사이토카인에 대한 생물학적 또는 치료적 작용에서 기인한다<sup>9-16)</sup>. 최근 연구에서 Sorafenib 800 mg과 고주파 13.56 MHz 80 W 60분 치료를 주 3회, 총 6주를 모델로 진행성 간세포암 21명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 5%의 부분관해(partial response, PR)와 10.4개월의 중앙생존기간을 나타냈다<sup>17)</sup>. 하지만 0.46 MHz의 고주파 온열치료를 활용한 암환자에 대한 연구는 아직까지 거의 이루어지고 있지 않은 실정이다.

이에 저자는 간세포암을 진단받은 후 재발하여 간암화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)을 완료한 후 Sorafenib을 복용하고 있는 환자에게 0.46 MHz의 고주파 온열치료를 시행하여 종양의 크기 감소 및 삶의 질 호전을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례 보고

본 증례의 관찰을 위해 환자동의서 및 대전대학교 둔산한방병원 임상시험윤리위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 심의면제 (DJDSKH-16-BM-E-8)를 획득하였다.

### 1. 환자

임○○, 만 51세, 남자

### 2. 치료기간

(1) 2016년 8월 23일 ~ 2016년 11월 17일  
(총 20차)

### 3. 진단일

(1) 최초 진단일 : 2016년 1월 20일  
(2) 재발 진단일 : 2016년 6월 1일

### 4. 과거력

2015년 11월경 Active hepatitis B virus 진단 받고 항바이러스제(Tenofovir) 복용 중

### 5. 가족력

모, 형 - hepatitis B virus

### 6. 현병력

상기 환자는 2015년 12월 경 ○○병원에서 목에 생긴 낭종 치료를 위하여 검사하던 중 혈액검사 상 간수치 상승 및 알파태아단백( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)의 상승(2556.9 ng/ml)을 발견하게 되었고, 소화기 내과로 전과되어 정밀 검사를 진행하였다. 2016년 1월 12일 초음파 및 컴퓨터 단층(computed tomography, CT) 검사 상 간우엽 부위의 간세포암 진단 후, ○○병원으로 전원하여 2016년 2월 17일에 간암절제술(Right posterior sectionectomy)을 시행받았다(7.8x6.4x5.7 cm (S6/7)). 수술 후 추적조사를 진행한 결과 2016년 6월 1일 CT상 간우전구역

(S5, 8, 5.5x6 cm)과 간좌내구역(S4, 3x3.2 cm)에 간암 재발 판정을 받았고(AFP 2610ng/ml, PIVKA-II 269 mAU/ml), 016년 6월 17일 TACE 시행 후 2016년 7월 8일부터 Sorafenib을 복용하던 중 2016년 8월 18일부터 고주파 온열 치료 병용을 목적으로 본원에 내원하였다.

### 7. 주소증 및 변증소견

- (1) 손가락의 표피박리 및 통증 : 2016년 7월 말경부터 Sorafenib 복용의 부작용으로 손가락의 피부가 벗겨지고 화끈거리는 통증이 나타났고, 내원 당시 Numeric rating scale (NRS) 6 정도의 통증을 호소하였다.
- (2) 피로 : 2016년 6월 17일 TACE 이후부터 피로감이 발생하였고, 내원 당시 NRS 7 정도의 통증을 호소하여 움직이기 힘들고 일상생활에 영향을 줄 정도였다.
- (3) 식사량(밥 1공기), 식욕 양호, 속 더부룩함, 대변(1-2회/일, 무른 변), 소변(6-7회/일, 정상색, 잔뇨감 없음), 수면(7시간/일, 양호), 舌質紅, 苔薄白, 脈沈滑, 辨證(肝陰虛)

### 8. 임상병리검사 결과

치료 시작 전(2016년 8월 19일), 고주파 온열 치료 7차 완료 후(2016년 8월 31일), 고주파 온열치료 20차 완료 후(2016년 11월 21일) 총 세 번의 혈액검사를 진행하였다. 치료 시작 전 일 반화학검사 상 백혈구(White Blood Cell, WBC)와 적혈구(Red Blood Cell, RBC), 헤모글로빈(Hemoglobin, Hb) 등의 수치는 참고범위에 내에 속하였고, 간기능검사 상 알부민(albumin) 수치는 정상이었으나 빌리루빈과 AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase),  $\gamma$ -GTP (gamma-glutamyl transferase) 등은 상승되어 있었다. 복수와 간성 혼수는 없었고, Child-Pugh 분류상 Class A에 속하였다. 고주파 온열치료 20차 후 빌리루빈, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP

수치가 감소되었고, 종양표지자인 AFP는 1,065 ng/ml에서 681.1 ng/ml로, PIVKA-II는 406 mAU/ml에서 377 mAU/ml로 각각 감소하였다. 반면 자연살해세포 활성도(NK cell activity)는 468.9 pg/ml에서 2000 pg/ml 이상으로 상승하였다.

## 9. 영상의학 결과

2016년 6월 1일, 2016년 6월 21일에 시행한 CT와 고주파 온열치료 7차 완료 후 2016년 9월 3일 CT를 비교해보았을 때 간우전구역(S5, 8)에 있는 가장 큰 종양의 크기가 5.5x6 cm에서 3.7x4 cm로, 간좌내구역(S4)에 있는 종양의 크기가 3x3.2 cm에서 2x2.3 cm로 각각 감소되어 있었다. 고주파 온열치료 18차 완료 후 2016년 10월 28일 CT에서는 감소된 종양의 크기가 더 커지지 않고 그대로 유지되고 있었다(Fig. 1). 따라서 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1<sup>18)</sup>에 근거하였을 때 부분반응(Partial Response, PR) 결과를 확인할 수 있었다.

## 10. 복용약물

- (1) 넥사바정 (2-0-2) : Sorafenib tosylate 274 mg, 표적치료 항암제
- (2) 비리어드정 (1-0-0) : Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg, 항바이러스제

## 11. 고주파 온열치료

환자에게 0.46 MHz의 양방향 통전형 방식의 고주파 온열치료를 시행하였다(한국 AdipoLabs 사 Remission 1°C). 도자에 온도측정기를 내장하여 실시간으로 환자의 피부 온도가 모니터에 표시되는 방식으로 종양의 표면 온도를 측정하였으며(39~41°C), 고주파 온열치료 시행 전과 시행 후 환자의 활력징후를 측정하였다. 2016년 8월 23일부터 2016년 11월 17일까지 우상복부에 주 2~3회씩 각 회마다 70분간 50~100W의

출력으로 총 20회의 고주파 온열치료가 진행되었으며, 1회 처치 후 48시간 이상의 간격을 두고 시행하였다.

## 12. 평가도구

### (1) 수치평가척도(NRS)

본 평가도구는 환자의 통증 정도를 숫자로 계량화하는 방법으로 수집이 편리하고 환자의 주관적 호소를 객관적 지표로 나타낼 수 있다는 장점이 있어 자주 사용된다. 0-10점까지 숫자 통증 등급을 활용하여 통증없음(0), 경도(1~4), 중간 정도(5~6), 심함(7~10)으로 구분하여 통증을 객관적으로 평가한다. 이 증례에서는 주 증상인 손가락의 표피박리 및 통증과 피로감에 대해 평가가 이루어졌다.

### (2) RECIST

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)는 고형 종양에서의 치료반응에 대한 객관적 평가기준으로, 고형 암 치료법을 평가하는 대부분의 임상시험에서 사용되고 있다. 본 증례에서는 RECIST 1.1에 근거하여 종양에 대한 치료반응을 평가하였다<sup>18)</sup>.

### (3) NCI-CTCAE

NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)는 약이나 의료용 기기를 사용했을 때 부작용의 정도를 정량화, 표준화 시킨 평가도구로, NCI-CTCAE version 4.0에 의하여 고주파 온열치료의 부작용을 평가하였다<sup>19)</sup>.

## 13. 치료경과

상기 환자는 2016년 1월 12일 간우엽(S6/7)에 7.8x6.4x5.7cm 크기의 간세포암을 진단받고, 2016년 2월 17일 간암절제술(Right posterior sectionectomy)을 받았으나, 2016년 6월 1일 간우전구역(S5, 8)과 간좌내구역(S4) 등에 재발 판

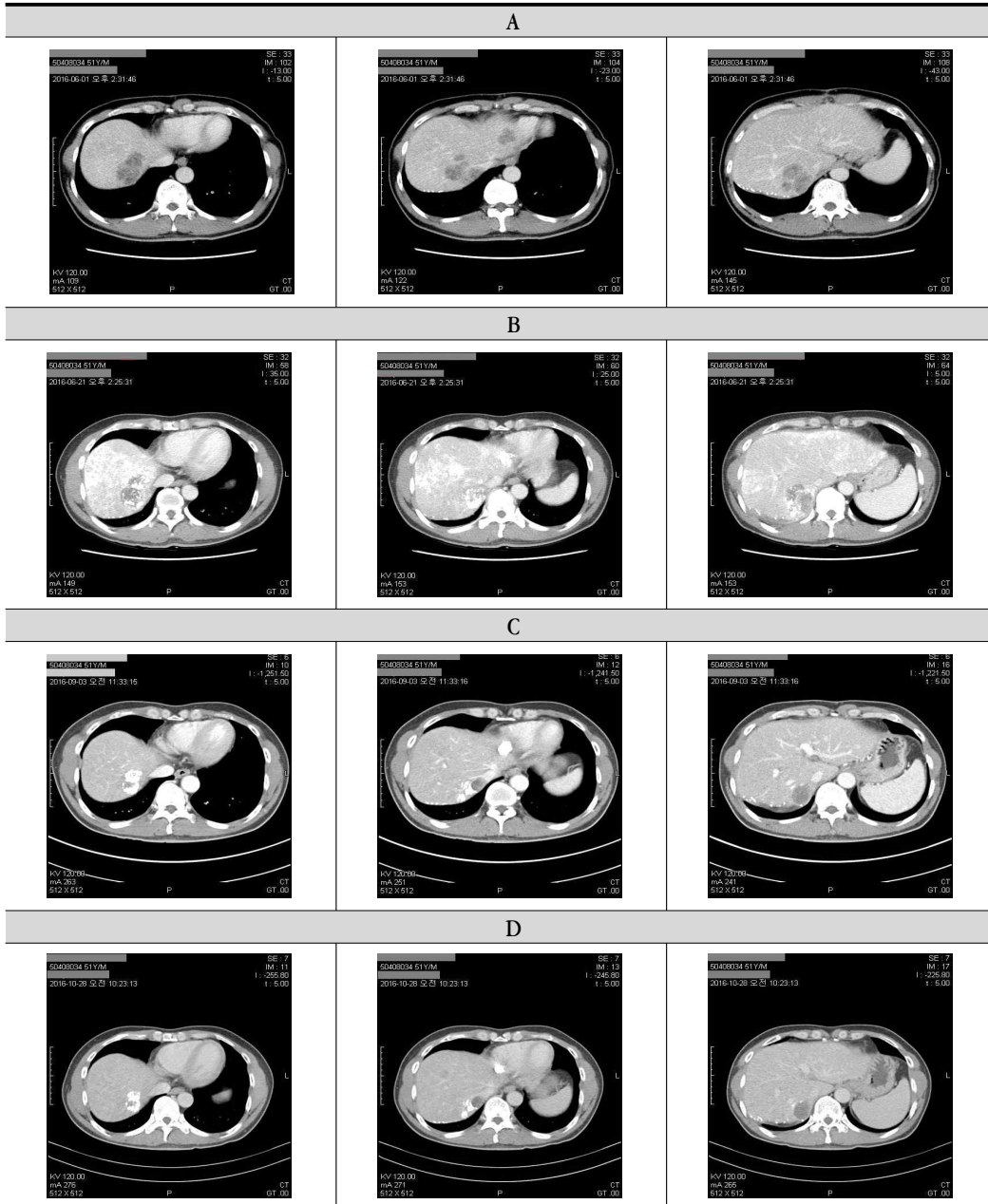


Fig 1. Comparison of Abdomen Computed Tomography

- A: Recurred Hepatocellular Carcinoma. The tumor sizes were 5.5x6 cm (S5, 8) and 3x3.2 cm (S4) respectively (2016/06/01).
- B: After Transarterial Chemoembolization (2016/06/21).
- C: After Radio-Frequency Hyperthermia treatment (7 times). The tumor sizes were 3.7x4.0 cm (S5, 8) and 2x2.3 cm (S4) respectively (2016/09/03).
- D: After Radio-Frequency Hyperthermia treatment (18 times). The tumors showed no interval changes (2016/10/28).

정을 받았다. 2016년 6월 17일 경동맥 화학색전술(TACE)을 받은 후 2016년 7월 8일부터 Sorafenib을 복용하던 중 고주파 온열치료 병용을 목적으로 2016년 8월 18일 본원에 내원하였다. 내원당시 환자는 Sorafenib 복용의 부작용으로 손가락의 피부가 벗겨지고 화끈거리는 통증(NRS 6)과 심한 피로감(NRS 7)을 호소하였고 주소증으로 인하여 일상생활에 불편함이 있었다(ECOG 2). 고주파 온열치료를 병용한 결과치료 전인 2016년 6월 1일 및 2016년 6월 21일에 시행한 CT와 7차 완료 후인 2016년 9월 3일 CT를 비교해보았을 때 간우전구역(S5, 8)에 있는 가장 큰 종양의 크기가 5.5x6 cm에서 3.7x4 cm로, 간좌내구역(S4)에 있는 종양의 크기가 3x3.2 cm에서 2x2.3 cm로 각각 감소되어 있음을 확인할 수 있었고, 고주파 온열치료 18차 완료 후인 2016년 10월 28일 CT에서는 감소된 종양의 크기가 그대로 유지되고 있음을 확인하였다(Fig. 1). 따라서 RECIST 1.1에 근거하였을 때 부분반응(PR)에 준하는 결과는 확인할 수 있었다<sup>18)</sup>. 또한 Direct bilirubin, AST, ALT,  $\gamma$ -GTP 수치 등도 감소되는 경향을 보여 호전양상을 나타내었다(Table 1). 고주파 온열치료 20차 후 혈액검사 상에 종양표지자인 AFP와 PIVKA-II가 각각 1,065 ng/ml에서 681.1 ng/ml로, 406 mAU/ml에서 377 mAU/ml로 감소하였다. 반면 자연살해세포 활성도(NK cell activity)는 468.9 pg/ml에서 2000 pg/ml 이상으로 상승되었음을 확인할 수 있었다. 주소증에 관련해서는 고주파 온열치료 7차 후 손가락의 표피박리 및 통증이 NRS 6에서 NRS 2로 감소하였고, 피로감은 NRS 7에서 NRS 1로 개선되어 일상생활에 불편감이 해소되었다(ECOG 1)(Fig. 2). NCI-CTCAE version 4.0으로 평가했을 때 고주파 온열치료의 어떠한 부작용도 발생하지 않았다<sup>19)</sup>.

## 고찰 및 결론

간세포암의 간암절제술 후 재발율은 58~81%, 이 중 간 내 재발이 80~95%가 되는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>. 또한 기전은 알려져 있지 않지만 늦은 재발이 빠른 재발보다 생존율이 높은 것으로 알려져 있다<sup>21-23)</sup>. 재발시의 치료는 절제가 가능하다면 재절제술(re-hepatectomy)이 권고되고 여러 엽에 걸쳐 재발한 경우에서 색전술이 고려된다. 재발시 재절제술이나 색전술을 시행받은 경우 생존율이 늘어나는 것으로 보고되고 있다<sup>24-29)</sup>. 재발성 간세포암 색전술 환자의 5년 생존율은 0~27%로 알려져 있다<sup>30-33)</sup>.

본 증례에서는 환자의 종양 세포의 크기 축소 및 종양표지자 수치 감소가 이루어졌으며, 증상도 일정 정도 개선되었다. 2016년 6월 21일 촬영된 CT와 9월 3일 촬영된 CT를 비교했을 때 명백한 종양 축소가 이루어졌는데, Sorafenib 복용과 고주파 온열치료는 모두 이 사이에 이루어졌으며 이 두 가지 치료에 의해 치료효과가 나타났다고 판단하였다.

Sorafenib은 간암환자에서 137명의 Child-pugh score A, B 환자를 상대로 한 2상 시험에서 유효하다고 보고되었으며, 당시 생존기간은 9.2개월로 나타났다<sup>34)</sup>. 이후 18세 이상 602명의 Class A의 진행성 간암이 있는 성인을 대상으로 한 3상 시험에서 투여군은 10.7개월의 생존기간을 나타내어 7.9개월의 생존기간을 나타낸 대조군에 비하여 3개월 정도의 생존기간 연장이 있다고 보고되었으며, 방사선 영상 상의 악화기간도 3개월 가까이 연장시켰다<sup>35)</sup>.

온열치료의 역사는 기원전 2000년경의 한의학 원전인 황제내경에는 “병이 골에 있으면(깊으면) 불로 달근 침과 뜨거운 약재찜질로 치료를 해야 한다. 멍쳐서 단단한 질환이 있는 것은 온열치료를 해야 한다”는 기록으로 거슬러 올라간다<sup>36)</sup>. 근대에 들어서 1868년에 독일의 Bushu는 41도의 고열 치료 후 육종 크기가 감소하였

다는 기록을 남겼고, 이후 Coley나 Warren 등을 거쳐 현재와 같은 온열암치료의 형태가 잡혔다<sup>37-38)</sup>.

온열치료에 사용되는 고주파는 55-100, 13.56, 8, 0.5, 0.46 MHz 등으로 주파수 범위와 적용 방식 등에서 다양하게 이용된다<sup>39-44)</sup>. 0.46 MHz는 결장직장암 전이 다발성 간암의 치료에 간세포 동맥 주입 화학요법(Hepatic arterial infusion chemotherapy)과 함께 고주파 응고치료술(Radiofrequency thermal ablation therapy)로 사용되어 효과적이고 안전하다고 보고된 바 있으며<sup>42)</sup>, 0.5 MHz는 자궁경부암 및 자궁암에 조직 내 고선량(High Dose Rate) 근접 방사선 치료시스템과 함께 사용하여 유의한 효

과가 확인된 바 있다<sup>43,44)</sup>. 이러한 연구 결과를 바탕으로 본 증례에서는 0.46 MHz (460KHz) 주파수의 통전형 방식의 고주파 치료기를 적용하였다.

이 두 치료를 결합한 연구도 존재하는데, Sorafenib 800mg과 고주파 13.56 MHz 80 W 60분 치료를 주 3회, 총 6주를 모델로 21명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 5%의 부분관해(partial response, PR)와 10.4개월의 생존기간을 나타냈다<sup>17)</sup>.

본 증례는 Sorafenib과 온열치료가 결합된 치료방식이 0.46 MHz의 주파수로(50~100 W) 간세포암의 부분관해(PR) 효과를 냈기에 의미가 있다. 진행성 간세포암의 Child-Pugh score A의

Table 1. Laboratory findings

	2016/08/19	2016/08/31	2016/11/21
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	4.5	5.4	4.1 ↓
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4.75	4.74	4.93
Hb (g/dl)	15.4	15.4	15.9
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	10.5 ↓	10.7 ↓	12.0 ↓
Albumin (g/dl)	4.3	4.1	4.6
Total bilirubin (mg/dl)	1.2	1.4 ↑	1.0
Direct bilirubin (mg/dl)	0.4 ↑	0.4 ↑	0.3 ↑
AST (U/l)	76 ↑	64 ↑	67 ↑
ALT (U/l)	66 ↑	57 ↑	62 ↑
ALP (U/l)	104	87	70
$\gamma$ -GTP (U/l)	94 ↑	75 ↑	81 ↑
BUN (mg/dl)	10.7	11.1	9.2
Creatinine (mg/dl)	0.90	0.85	0.92
INR	1.15	1.15	-
AFP (ng/ml)	1065 ↑	-	681.1 ↑
PIVKA-II (mAU/ml)	406 ↑	-	377 ↑
NK cell activity (pg/ml)	468.9	-	> 2000.0

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GTP: gamma-glutamyl transferase, BUN: blood urea nitrogen, INR: international normalized ratio, AFP: alpha-fetoprotein, PIVKA-II: Protein Induced by Vitamin K absence-II, NK cell activity: natural killer cell activity.

환자로 앞서 소개한 연구의 환자 유형에 부합된다. 게다가 별다른 부작용이 없이 오히려 Sorafenib의 부작용을 일정 정도 완화한다는 결과를 나타냈기 때문에 비록 1레이지만 이 연구가 향후 더 큰 연구의 선행연구로서 가치가 있다고 볼 수 있다. 종양의 크기 감소와 더불어 종양표지자도 감소시켰으며 면역세포의 활성화도 증가시켰다.

활성화된 림프구(activated lymphocyte)나 수지상세포(dendritic cell)과 같은 다른 면역요법을 사용하는 경우도 온열치료를 동반하는 경우 그 효과가 상승되어 완전관해(Complete response, CR), 부분관해(Partial response, PR) 혹은 오랜 기간 유지(Stable disease, SD)상태로 유지하는 환자 비율이 8.1%에서 17.9%로 증가한다고 보고되고 있다. 또한 이 연구에서 같이 이루어진 동물실험에서는 Sorafenib과 고주파 온열치료를 동반한 경우가 Sorafenib만을 사용한 경우보다 암세포의 세포사멸(apoptosis)을 증가하고 폐 전이를 감소한다고 보고하고 있다<sup>45)</sup>. 본 증례에서도 NK cell과 같은 면역세포의 활성화도 증가를 근거로 추론해보면 고주파 온열치료가 단순히 혈관형성과 이로 인한 세포사멸만 관여하는 것이 아니라 면역 활성화를 통하여 치료효과를 높이며 삶의 질 개선에도 의미가 있다는 가설을 제시할 수 있다.

한의학에서는 구법의 효능 및 기전에서 온열치료와 일정 정도 유사한 연구 방향이 있다. 구법에 대한 리뷰 논문에 의하면, 세포사멸 촉진이나 항종양인자의 활성화, 사이토카인의 증가와 더불어 종양 크기의 감소, 암에 의한 증상 개선, 삶의 질 개선의 효과를 나타낸다고 보고되었다<sup>46)</sup>. 열을 발생시키는 기구가 고주파로 바뀌면서 계량화가 쉬워지고 규모가 커지면서 악성 종양에 대한 연구가 활성화되었을 뿐, 연구 결과 및 기전 설명에서 유사한 면이 많고 특히 종양 치료에 대한 상승효과나 부차적인 삶의 질 개선과 같은 부분은 더욱 그러하다. 향후 더

많은 연구 결과로 이에 대한 토론이 있어야 한다.

암에 관한 여러 연구 보고에서 가열과 온도 측정이 쉬운 표면 종양에 대한 온열치료의 유용성은 임상적인 근거가 분명하며, 최근에는 기술 발전으로 심부 종양에 대한 온열치료의 적용이 증가하고 있는 추세로 뇌종양, 유방암, 폐암, 식도암, 간암, 직장암, 방광암, 연조직 종양 등에 고무적인 효과가 보고되고 있어 다양한 난치성 악성 종양에 유망한 치료법이라고 할 수 있다. 그러나 난치성 종양 환자의 후향적 분석 연구에서 환자의 주관적 증상의 개선이 있는 경우에도 방사선치료나 항암치료가 배제된 단독 온열치료의 반응률은 예상보다 낮다고 보고된 바도 있어 이에 대한 추가 연구 및 가열 및 심부 열전달에 관한 기술 개발이 필요하다<sup>47-48)</sup>. 본 증례연구에서는 예후가 좋지 않은 재발성 간세포암환자에게 있어서 색전술 이후 표적치료 약물인 Sorafenib와 고주파 온열치료를 병용하여 치료 후 영상의학 및 임상병리 검사상 호전을 보인 증례를 소개하였으며 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

\*본 연구는 (주)아디포랩스의 대전대학교 산학협력단 연구비지원(2016)에 의해 수행되었음.

## 참고문헌

1. 이효석, 이정훈, 서경석, 임호경. 종양학. 일조각. 2012. p.339.
2. 보건복지부, 중앙암등록본부, 국립암센터. 국가암등록사업 연례보고서(2013년 암등록통계). 2015.
3. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral



- antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64(19):7099-7109.
4. Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59(5):561-574.
  5. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 2009;69(2):223-240.
  6. Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, Wada S, Tanaka Y, Kasahara A et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998 Apr;27(4):951-958.
  7. 바이엘코리아. 넥사바®정 200mg 제품설명서. 2014. available at [https://bayer.co.kr/omr/online/files\\_live/product/36-5.pdf](https://bayer.co.kr/omr/online/files_live/product/36-5.pdf).
  8. van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? *Ann Oncol.* 2002 ;13(8):1173-1184.
  9. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia.* 2001 Jan-Feb;17(1):1-18.
  10. G Baronzio, A Gramaglia, G Fiorentini. Hyperthermia and immunity. A brief overview. *In Vivo,* 2006;20:689-695.
  11. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:731 - 744.
  12. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost ± hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:287 - 295.
  13. Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia.* 1990;6(5):881-890.
  14. van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2000;355:1119 - 1125.
  15. Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1996;155:1227 - 1232.
  16. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet.* 1995;345:540 - 543.

17. Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Galise I, Ranieri G, Vinciarelli G, Fazio V. Sorafenib and locoregional deep electro-hyperthermia in advanced hepatocellular carcinoma: A phase II study. *Oncol Lett.* 2014;8(4):1783 - 1787.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228 - 247.
19. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0, 2010. Available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
20. 대한간암학회, 국립암센터. 2014 간세포암종 진료 가이드라인. available at [http://www.klcs.org/html/sub03\\_02.asp](http://www.klcs.org/html/sub03_02.asp).
21. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg.* 1999;229(2):216-222.
22. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000;89(3):500-507.
23. Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology.* 1996 Sep;111(3):720-726.
24. Itamoto, T. Nakahara, H, Amano, H; Kohashi, T. Ohdan, H. Tashiro, H et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. 2007;141(5):589-597.
25. Matsuda, M, Fujii, H. Kono, H, Matsumoto, Y. Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma based on the mode of recurrence: repeat hepatic resection or ablation are good choices for patients with recurrent multicentric cancer. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery.* 2001;8(4):353 - 359.
26. Sugimachi K, Maehara S, Tanaka S, Shimada M, Sugimachi K. Repeat hepatectomy is the most useful treatment for recurrent hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery,* 2001;8(5):410-416.
27. Tralhão JG, Dagher I, Lino T, Roudié J, Franco D. Treatment of tumour recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Analysis of 97 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(6):746-751.
28. Wu CC, Cheng SB, Yeh DC, Wang J, P'eng FK. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified. *Br J Surg.* 2009;96(9):1049-1057
29. Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World Journal of Surgical Oncology.* 2010;8:55. doi: 10.1186/1477-7819-8-55.
30. Okazaki M, Yamasaki S, Ono H, et al. Chemoembolotherapy for recurrent hepatocellular carcinoma in the residual liver after hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 1993;40:320 - 323.
31. Takayasu K, Wakao F, Moriyama N, et al. Postresection recurrence of hepatocellular

- carcinoma treated by arterial embolization: analysis of prognostic factors. *Hepatology*. 1992;16:906 - 911.
32. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg*. 1999;229:216 - 222.
  33. Nakao N, Kamino K, Miura K, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy: value of treatment with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;156:1177 - 1179.
  34. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
  35. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Josep M. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-390.
  36. 김달호, 이종성. 황제내경소문(전). 의성당. 2001. p.255-258.
  37. 이정행, 이은식, 박원희. 신세포암세포주의 성장에 대한 온열요법의 효과. 대한비뇨기과학회지. 1998;39(4):333-338.
  38. 박병섭. 암 치료에 있어 온열요법(hyperthermia)의 적용에 관한 문헌적 고찰. 김천대학교 논문집. 1998;19:33-53.
  39. Gibbs FA Jr. Regional hyperthermia: a clinical appraisal of noninvasive deep-heating methods. *Cancer Res*. 1984;44(10):4765-4770.
  40. Kainuma O, Asano T, Aoyama H, Takayama W, Nakagohri T, Kenmochi T et al. Combined therapy with radiofrequency thermal ablation and intra-arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):1071-1077.
  41. Sun J, Guo M, Pang H, Qi J, Zhang J, Ge Y. Treatment of malignant glioma using hyperthermia. *Neural Regen Res*. 2013 Oct 15;8(29):2775-2782.
  42. Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y et al. Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer*. 1986;15;58(8):1589-1595.
  43. Piotrkowicz N, Zieliński J, Jońska J, Roszkowska K, Debicki P, Lyczek J. Intracavitary 500KHZ hyperthermia treatment of patients with endometrial and cervical cancer - preliminary clinical and pathological results. *Ginekol Pol*. 2003 ;74(9):824-829.
  44. Piotrkowicz N, Zieliński J, Jońska J, Debicki P. 500 kHz hyperthermia assisted HDR brachytherapy in the treatment of recurrent cervical and endometrial cancer in previously irradiated fields. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2005;10(3):131-134.
  45. T Takeda, T Takahashi, I Yamamoto, T Hasegawa, T Takeda, H Takeda. Hyperthermia Enhances Immunotherapy in Cancer Patients : Clinical and Experimental Analyses. *Thermal Medicine*. 2012;28(1):11-16.
  46. 윤해창, 강지영, 김준영, 정진용, 손창규,

- 이남헌 외. 암 환자에 대한 구법의 치료와 메커니즘에 대한 최신 국내의 연구 현황. 대한한방내과학회지. 2015;36(3):361-379.
47. Hiraoka M, Nishimura Y, Masunaga S, Nagata Y, Mitsumori M, Koishi M et al. Current status of thermoradiotherapy in cancer therapy. Gan To Kagaku Ryoho. 1993 ;20(5):591-596.
48. Nishimura Y, Hiraoka M, Jo S, Abe M, Terashima H, Tsuchiya T et al. Clinical results of hyperthermia alone in the treatment of refractory human tumors. Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi. 1989;24(10):2436-2440.