

국내 온열 암 치료 시스템의 품질관리 프로토콜 확립에 대한 연구

The Study for Establishment of Protocol with Quality Assurance (QA) of Hyperthermia Cancer Therapy System in Korea

황진호, 계철승

가톨릭대학교 인천성모병원 방사선종양학과

Jinho Hwang(gwg89@nate.com), Chul-Seung Kay(kaycs@catholic.ac.kr)

요약

효과적인 온열치료를 제공하기 위해선 품질관리는 필수적이지만, 하지만, 국내의 경우 온열 치료 시스템에 이상이 발생할 경우 제조사 및 판매대행사에서 수리 및 유지 보수를 해주고 있어, 국내 실정에 맞는 QA 프로토콜이 존재하지 않는다. 본 연구에서는 European Society for Hyperthermia Oncology (ESHO), Hellenic Society of Oncologic Hyperthermia (HSOH) 등의 기관에서 권고하는 QA 가이드라인과 국내에서 온열 치료 시스템을 보유하고 있는 기관에 설문지를 배포한 결과를 기반으로 국내에 도입된 온열 치료 시스템에 최적화된 품질관리 프로토콜을 개발함으로써 온열 치료의 온도 측정, 장비구동, 온도 전달 등에서 발생할 수 있는 오차와 부정확성을 감소시키고자 하며, 이로 인해 암 치료율을 증가시키고 부작용과 재발률을 감소시켜 치료 효과를 향상시키고자 한다. 또한, 한국에서 온열 치료 시스템을 보유한 병원에 방문하여 본 연구를 기반으로 품질관리를 수행할 예정이며, 측정된 결과를 이용하여 허용 오차 및 정확한 set-up parameter들을 구체화하는 연구를 진행할 예정이다.

■ 중심어 : | 온열치료 | 품질관리 | 절차서 |

Abstract

Quality Assurance (QA) is essential to provide effective hyperthermia, but in the case of a problem with a hyperthermia cancer therapy system in Korea, the manufacturers or venders are repairing and maintaining the system. In Korea, if an error occurs in the hyperthermia system, the manufacturer and sales agent are repairing and maintaining it. There is no QA protocol suitable for the domestic situation. This study is based on the QA guidelines recommended by institutions such as European Society for Hyperthermia Oncology (ESHO), Hellenic Society of Oncologic Hyperthermia (HSOH), and the results of questionnaires to hospitals that have hyperthermia cancer therapy systems in Korea. By developing an optimized QA protocol, we aim to reduce the errors and inaccuracies that can occur in during hyperthermia such as measurement of temperature, instrumentation, and heat transfer. In addition, we will visit a hospital with a hyperthermia cancer therapy system in Korea to perform a QA based on this study, and study to specify tolerances and accurate QA set-up parameters using the measured QA results.

■ keyword : | Hyperthermia | Quality Assurance | Protocol |

* 본 연구는 가톨릭대학교 인천성모병원 의생명융합연구원 내부연구비 지원으로 이루어졌음.

* 이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (과제번호 : 2017R1D1A1B03031545).

접수일자 : 2019년 10월 02일

수정일자 : 2019년 11월 19일

심사완료일 : 2019년 11월 22일

교신저자 : 계승철, e-mail : kaycs@catholic.ac.kr

1. 서론

최근 효과적인 암치료를 위해 여러 가지 치료방법으로 수술, 화학적 항암치료, 방사선 치료 등이 독립적 또는 복합적으로 시행되어지고 있으며, 최근 현대 의학적 측면에서 시행해온 치료법뿐만 아니라 전인치료적인 관점에서 다양한 치료법들이 동시에 병용해 시행되고 있다. 이 중 한국과 유럽에서 부각되고 있는 통합 암 치료에서의 온열 치료의 중요성이 부각되고 있으며, 수술 및 항암제, 방사선치료와 함께 온열 치료를 병행치료함으로써 치료에 대한 상승효과를 보이고 있다. 아직 국내에서는 공식적으로 온열 치료를 받고 있는 환자 수에 대한 통계 자료는 집계되어 있지 않으나, 본 연구에서 조사한 결과 현재 총 195 기관에서 225대의 온열 치료 시스템을 보유하고 있는 것으로 조사하였다. (대학병원 : 34기관/41대 보유, 종합병원 : 41기관/45대 보유, 요양병원 120기관/139대 보유)

온열 치료란 체내 온도가 증가하게 되면 정상조직의 혈관이 확장되어 열을 배출하게 되지만, 종양 세포의 신생혈관은 확장되지 않아 열을 배출하지 못하기 때문에 온도가 상승하게 되며, 상승된 온도로 인해 혈전이 생성되어 혈류량이 감소하게 되는데 이로 인해 암 세포는 영양공급이 차단되어 괴사하게 되는 치료법이다. 온열 치료의 효과는 40 ~ 44℃에서 종양 세포의 온도 제어에 따라 달라진다[1][2]. 온열 치료 시스템의 주변 정상조직에 최소한의 독성 (minimum toxicities)으로 종양 세포에 선택적 가열을 보장해야 된다. 따라서 효과적인 온열치료를 제공하기 위해선 품질관리는 필수적이며[1-3], 온열 치료를 활발히 수행 중인 유럽에서는 European Society for Hyperthermia Oncology (ESHO)에서 권고하는 QA 가이드라인을 따라 QA를 수행하고 있다. ESHO는 기술위원회 (Technical Committee)와 임상위원회 (Clinical Committee)에서 온열치료를 시행하는 기관의 치료 방법 및 절차를 평가하였으며, 이 평가를 기반으로 최신 시스템 또는 최적화된 품질관리 가이드라인을 확립하는 연구를 수행중이다[3-11].

하지만, 국내의 경우 온열 치료 시스템에 이상이 발생할 경우 제조사 및 판매대행사에서 수리 및 유지 보

수를 해주고 있어, 국내 실정에 맞는 QA 프로토콜이 존재하지 않는다. 표준화된 품질관리 프로토콜을 적용하지 않으면 온열 치료 시스템의 성능이 유지되지 않아 고온으로 인한 화상 및 장기 파열과 같은 부작용이 발생할 수 있으며, 또는 충분한 열이 발생되지 않아 치료 효과가 없거나 떨어질 수 있다.

ESHO의 가이드라인은 치료 계획, 치료, 문서화 작업, 온도 측정, 안전 점검 등 세분화된 절차에 대해 많은 전문 인력이 필요로 하고 있다. 하지만, 국내의 경우 온열 치료 시스템의 이상이 발생할 경우 제조사 및 판매대행사에서 수리 및 유지 보수를 해주고 있는 상황이며, 국내 병원 실정 상 품질관리 전문인력을 각 병원마다 충분히 배정하기 힘들기 때문에 본 연구에서는 ESHO, Hellenic Society of Oncologic Hyperthermia (HSOH) 등의 기관에서 권고하는 품질관리 가이드라인과 국내에서 온열 치료 시스템을 보유하고 있는 기관에 설문지를 배포한 결과를 기반으로 국내에 도입된 온열 치료 시스템에 최적화된 품질관리 프로토콜을 개발함으로써 온열 치료의 온도 계측, 장비구동, 온도 전달 등에서 발생할 수 있는 오차와 부정확성을 감소시키고자 하며, 이로 인해 암 치료율을 증가시키고 부작용과 재발률을 감소시켜 치료 효과를 향상시키고자 한다.

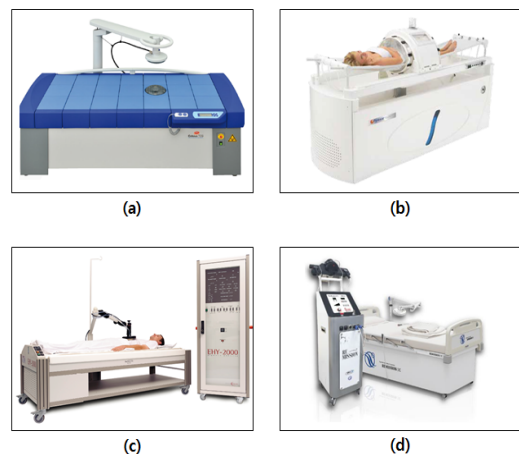


그림 1. 온열 치료 시스템 (a) : Celsius42 사의 celsius TCS, (b) : Pyrexar 사의 BSD-2000, (c) : Oncothermia 사의 EHY-2000, (d) : 아디포렉스 사의 REMISSION 1℃ (국내 온열 치료 시스템)

본 프로토콜을 작성하기 위해 국내에 보급된 온열 치료 시스템 현황을 파악하고 품질관리 시태를 조사하기 위해 설문조사를 시행하였다. 국내에서 온열 치료 시스템을 보유한 23개의 기관에서 설문조사에 응답하였으며 [그림 2]와 같이 조사된 기관 중 68%는 상급종합병원 또는 대학병원, 24%는 종합병원, 8%는 요양병원으로 이루어져 있음), 이 기관 중 13개의 기관 (53%)에서 품질관리를 수행한다고 응답하였다.

표 1. 국내 온열 치료 시스템 품질관리 실태조사 응답 기관 비율

응답 기관	응답 기관 수
상급종합병원/대학병원	15 기관
종합병원	6 기관
병원/요양병원	2 기관
의원	0 기관

품질관리를 수행하고 있는 대부분의 기관에서는 시스템에 대한 on/off 스위치 동작 여부, 긴급전원차단장치 (Emergency Stop 버튼) 동작 여부 등 간단한 품질관리 항목들에 대해서는 수행하고 있지만, [그림 3]과 같이 시스템 출력에 대한 품질관리 항목은 출력 측정 77%, 주파수 측정 69%, 온도 정확성 (온도 변화) 측정은 54%로 수행하고 있는 것으로 확인 되었다. 현재 품질관리를 수행하지 못하는 이유를 묻는 질문에는 적절한 품질관리 프로토콜 또는 측정 장비가 없거나 제조사에서 정기 점검을 하고 있기 때문이라고 답하였다.

품질관리 향상을 위하여 수행되어야 한다고 판단되는 점검사항은 [그림 5]와 같이 고주파 측정 및 안정성 확인이 90%였으며, 전력 전압 측정 및 전력 지속시간의 정확성 확인, 온도 변화 측정이 80%였다. 또한, 환자의 피부 온도 모니터링, 온열 치료 시스템의 on/off 스위치 동작 여부, 긴급전원차단장치 동작여부가 60% 임을 확인 하였다.

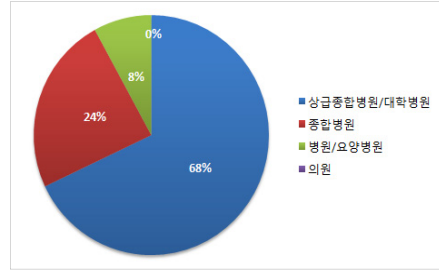


그림 2. 국내 온열 치료 시스템 품질관리 실태조사 응답 기관 비율

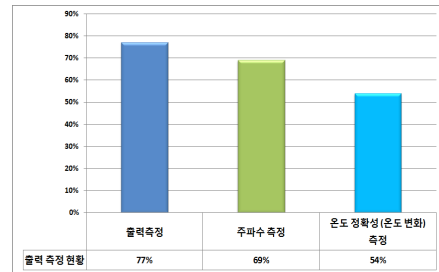


그림 3. 온열 치료 시스템 출력 측정 현황

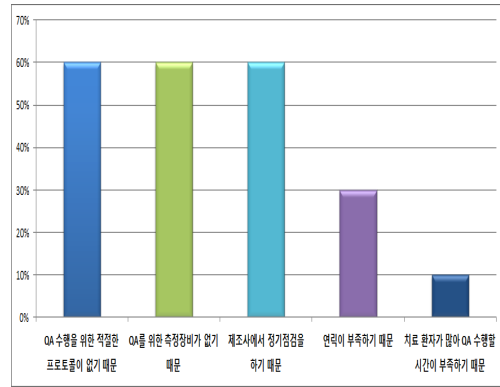


그림 4. 품질관리 수행을 하지 못하는 이유

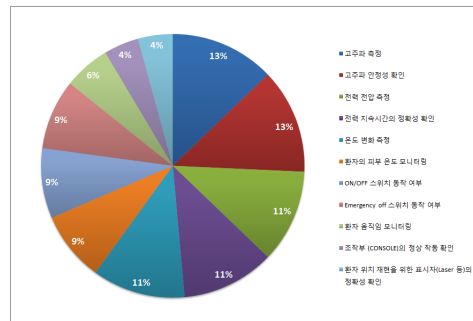


그림 5. 품질관리 향상을 위해 수행되어야 한다고 판단되는 점검사항

II. 품질관리 프로토콜

1. 온열 치료 전 준비 사항

1.1 구성 인원

온열 치료는 의료 및 기술적인 측면에서 종양학, 전자기학, 전자공학 등 여러 분야를 기반으로 하는 치료 방법이다. 또한, 국내 온열 치료 시스템을 갖춘 대부분의 대학병원에서는 방사선 종양학과에서 온열 치료 시스템을 운영 중이기 때문에 온열 치료 시 방사선 종양학 전문의, 의학물리학자, 간호사, 자격을 갖춘 방사선사 또는 엔지니어로 구성되어져야 한다. 온열 치료는 항상 의사의 의학적 책임 하에 수행되어야 하며, 자격을 갖춘 의학물리학자 또는 방사선사가 품질관리 및 치료 수행을 담당해야 한다.

1.2 치료 계획

온열 치료 중 온도는 치료 계획에 따라 종양 세포에 열을 전달해야 하며, 주변 정상조직을 보호해야 한다. 또한, 치료 중 hot spot 또는 환자의 이상 증후가 발생하는 경우에 대한 대처방법을 치료 계획에 명시해야 한다. 환자가 금속 임플란트를 삽입하고 있다면 원칙적으로 전자기 에너지로 유도된 시스템에 대해 과열 또는 hot spot이 발생할 수 있어 금지 사항으로 간주되지만 의사의 감독 하에 1 cm 미만인 경우 온열 치료에 적용할 수 있다[4]. MR 촬영 장치와 결합된 온열 치료 시스템의 경우 금속 임플란트가 자장에 대해 작용 가능한지 여부를 확인해야 한다.

1.3 치료부위 위치 결정 (Treatment Target Localization)

최적화된 제어 파라미터 (온열 치료 시스템의 고주파 위상, 전력 등)를 사용하기 위한 기본 요건은 온열 치료 시스템에 대한 환자의 재현 가능한 위치이다. 이를 위해 3차원 영상 (MRI, CT, 초음파 등) 또는 x-ray 영상을 촬영하여 영상기반으로 병변의 위치를 확인해야 한다. 확인된 병변의 위치를 육안으로 볼 수 있도록 마커를 부착 또는 표시하여 온열 치료 시스템 applicator의 전기장 영역에 위치 할 수 있도록 한다. 환자는 온열 치료 시스템에서 영상을 기반으로 치료 전에 재현 가능

한 방식으로 위치되어야 하며, 인체 외부의 마커를 이용하여 종양 세포의 위치를 결정해야 한다.

1.4 볼러스 물 주머니 (bolus water bag)

환자 피부 표면의 화상을 예방하기 위해 사용되는 볼러스 물 주머니의 물은 21 ~ 28 ℃를 유지해야 하며, 이를 위해 실온에서 보관 및 관리 되어야 한다. 환자가 치료 중 볼러스 물 주머니의 가장자리에서 통증을 느낄 시 볼러스 물 주머니를 확장 또는 추가하여 적용해야 한다.

2. 온열 치료 시스템 점검

2.1 안정성

환자에 고열이 전달되는 것을 방지하기 위해 안전장치는 통합되어야 하며, 온열 치료 시스템의 고장의 경우 가열 (heating) 시스템을 자동으로 종료되는지 확인해야 한다. 또한, 환자의 소리 및 상태를 시각적, 청각적으로 확인 가능한 곳에 온열 치료 시스템을 설치해야 하며, 치료 시 환자의 불편사항 또는 통증에 대한 정보는 치료 팀에 직접 전달되어야 한다.

2.2 시스템 점검 (육안 검사)

각 치료 전에 매일 시스템이 제대로 작동하는지 확인하기 위해 시스템을 육안으로 검사해야한다. 장치에 전원을 공급할 때 표시등 (indicator lamp)와 온도 또는 출력 전력에 대해 digital display가 작동해야 한다. 마모 또는 파손된 단자에 대해 검사를 시행해야 하며, applicator 및 볼러스 물 주머니와 같이 환자에 직접 접촉하는 장치의 경우 절연 및 보호 코팅에 대해 검사를 시행해야 한다.

2.3 시스템 점검 (출력 검사)

온열 치료 시스템의 출력 검사를 위해 주파수 (frequency), 전력 (power)을 조직 등가 팬텀을 이용하여 측정해야 하며, 이로 인해 발생하는 열 또한 측정해야 한다. 이러한 값을 측정하기 위한 장비들은 국가 표준에 따라 교정해야 하며, 온도계는 치료 범위 (40 ~ 44℃)에서 ±0.1℃ 이내의 정확도를 가져야 한다.

온열 치료 시스템의 주파수, 위상, 진폭, 전력 및 온도

는 아래와 같은 방법 및 허용 오차에 대해 검사를 시행해야 한다.

- 주파수 정확성 : 시스템을 작동한 후 주파수를 측정하여 공칭 주파수와 비교한다. 작동 가능한 모든 주파수에 대해 검사한다.
- 전력 정확성 : 출력되는 전력은 단계적으로 0에서부터 최대값까지 측정한다. 측정 후 공칭 전력과 비교한다.
- 전력 안정성 : 출력되는 전력의 특정값을 선택하고, 일반적인 치료 기간 동안 전력을 측정한다.
- 온도 정확성 (중심축, off-set) : 인체 등가 물질을 이용하여 각각의 깊이에 대해 중심축과 10 cm off-set에 대해 일반적인 치료 기간 동안 상승되는 온도를 측정한다.

3. 치료 후 기록 절차

치료 후 환자에 대한 기록 및 치료 정보는 아래와 같은 사항에 대해 기록해야 한다.

- 치료에 관한 모든 정보는 전산화 하여 수집
- 환자 및 종양 특성
- 시스템 사용, 환자 위치, 볼러스 물 주머니 구성, 추가 볼러스 물 주머니 사용 여부
- 시스템 설정 : 주파수, 전력
- 치료 시 온도에 대한 artifacts 발생 여부
- 치료 시간
- 급성 독성 (acute toxicities), 통증, 볼러스 물 주머니에 대한 압박 여부
- 치료 제한 요인 또는 중단 이유

온열 치료를 받은 환자에 대한 기록은 보관 및 관리, 보안에 용이하도록 전산화 하여 수집해야한다. 수집되어야 하는 환자 기록은 온열 치료의 질을 특징짓는 모든 매개 변수 (환자 및 종양 특성, 치료 계획, 시스템 점검 관련 항목, 치료 시 시스템 설정 값, 치료 중 또는 치료 후 특이 사항 등)가 프로토콜에 언급된 지침에 따라 시간 순으로 기록되고 저장되어야 한다. 또한, 치료 제한 요인 또는 중단 이유, 계획 되지 않은 온도

(artifact 발생 여부), 볼러스 물 주머니로 인한 압박 여부 등도 시간 순으로 기록되어야 한다.

III. 결론 및 고찰

본 연구에서는 국내 실정에서 품질관리 프로토콜 개발의 필요성을 확인하여 ESHO, HSOH 등의 기관에서 권고하는 품질관리 가이드라인과 설문조사를 통해 국내 온열 치료 시스템을 보유 하고 있는 기관에서 답한 항목을 기반으로 작성하였다. 본 연구를 통해 작성된 품질관리 프로토콜은 현재 상용화된 장비에서 품질관리를 수행할 수 있는 항목으로 구성하였으며, 국내 온열 치료 시스템을 보유한 병원에 방문하여 품질관리를 진행할 예정이다. 측정된 품질관리 결과 값을 이용하여 허용 오차 및 정확한 품질관리 set-up parameter들을 구체화하는 연구를 진행할 예정이다.

참고 문헌

- [1] Nikola Cihoric, Alexandros Tsikkinis, Gerard van Rhoon, Hans Crezee, Daniel M. Aebersold, Stephan Bodis, Marcus Beck, Jacek Nadobny, Volker Budach, Peter Wust, and Pirus Ghadjar, "Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry," International Journal of Hyperthermia, Vol.31, No.6 pp.609-614, 2015.
- [2] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, and P. M. Schlag, "Hyperthermia in combined treatment of cancer," The Lancet Oncology, Vol.3, No.8, pp.487-497, 2002.
- [3] Sotiria Triantopoulou, Kalliopi Platoni, Christos Antypas, Pantelis Karaiskos, Christina Armpilia, Nikolaos Uzunoglou, and Vassilis Kouloulis, "Quality assurance protocol for superficial and deep hyperthermia systems established by the Hellenic Association of Medical Physicists (HAMP) in cooperation with

- the Hellenic Society of Oncologic Hyperthermia (HSOH): A study based on European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO) quality assurance guidelines," *Journal of BU ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, Vol.23, No.2, pp.494-499, 2018.
- [4] Gregor Bruggmoser, Stefan Bauchowitz, Richard Canters, Hans Crezee, Michael Ehmann, Johanna Gellermann, Ulf Lamprecht, Nicoletta Lomax, Marc Benjamin Messmer, Oliver Ott, Sultan Abdel-Rahman, Rolf Sauer, Manfred Schmidt, Andreas Thomsen, Rüdiger Wessalowski, and Gerard van Rhoon, "Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia," *Strahlentherapie und Onkologie*, Vol.187, No.10, p.605, 2011.
- [5] J. J. W. Lagendijk, G. C. Van Rhoon, S. N. Hornsleth, P. Wust, A. C. C. De Leeuw, C. J. Schneider, J. D. P. Van Ddk, J. Van Der Zee, R. Van Heek-Romanowski, S. A. Rahman, and C. Gromoll, "ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia," *International Journal of Hyperthermia*, Vol.14, No.2, pp.125-133, 1998.
- [6] Hana Dobšicek Trefná, Johannes Crezee, Manfred Schmidt, Dietmar Marder, Ulf Lamprecht, Michael Ehmann, Jacek Nadobny, Josefin Hartmann, Nicolleta Lomax, Sultan Abdel-Rahman, Sergio Curto, Akke Bakker, Mark D. Hurwitz, Chris J. Diederich, Paul R. Stauffer, and Gerard C. Van Rhoon, "Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: II. Technical requirements for heating devices," *Strahlenther Onkol*, Vol.193, No.5 pp.351-366, 2017.
- [7] G. Bruggmoser, "Some aspects of quality management in deep regional hyperthermia," *International Journal of Hyperthermia*, Vol.28, No.6 pp.562-569, 2012.
- [8] M. W. DeWhirst, T. L. Phillips, T. V. Samulski, P. Stauffer, P. Shrivastava, B. Paliwal, T. Pajak, M. Gillim, M. Sapozink, R. Myerson, F. M. Waterman, S. A. Sapareto, P. Corry, T. C. Cetas, D. B. Leeper, P. Fessenden, D. Kapp, J. R. Oleson, and B. Emami, "RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol.18, No.5, pp.1249-1259, 1990.
- [9] J. W. Hand, J. J. W. Lagenduk, J. Bach Andersen, and J. C. Bolomey, "Quality assurance guidelines for ESHO protocols," *International Journal of Hyperthermia*, Vol.5, No.4, pp.421-428, 1989.
- [10] Michael D. Sapozink, Peter M. Corry, Daniel S. Kapp, Robert J. Myerson, M. W. Dewhirst, B. Emami, T. Herman, S. Prionas, T. Ryan, T. Samulski, S. Sapareto, P. Shrivastava, P. Stauffer, and F. Waterman, "RTOG quality assurance guidelines for clinical trials using hyperthermia for deep-seated malignancy," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol.20, No.5, pp.1109-1115, 1991.
- [11] A. G. Visser and G. C. Van Rhoon, "Technical and clinical quality assurance," *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy*, Vol.1, pp.453-472, 1995.

저 자 소 개

황 진 호(Jinho Hwang)

정희원



- 2014년 2월 : 동아대학교 신소재물리학(이학사)
- 2016년 2월 : 동아대학교 신소재물리학(이학석사)
- 2019년 2월 : 가톨릭대학교 의생명건강과학과(이학박사 수료)
- 2019년 6월 ~ 현재 : 인천성모병원 방사선종양학과 의학물리사 재직

〈관심분야〉 : 의학물리, 방사선 치료, 온열 치료

계 철 승(Chul-Seung Kay)

정회원



- 1990년 2월 : 가톨릭대학교 의과대학(의학사)
- 1994년 8월 : 가톨릭대학교 의과대학(의학석사)
- 2002년 8월 : 가톨릭대학교 의과대학(의학박사)
- 현재 : 인천성모병원 방사선종양학과 과장

과 과장

〈관심분야〉 : 방사선 종양학, 방사선 치료, 온열 치료