암의 고주파 온열요법과 병용치료의 유용성 평가 분석에 관한 연구

지연상[1] · 동경래[1] · 여화연[2,*]

[1]광주보건대학교 방사선과, [2]남부대학교 방사선학과

Study on the Usefulness of High-frequency Analysis of the Combined Treatment of Cancer with Hyperthermia

Youn-Sang Ji[1], Kyung-Rae Dong[1] and Hwa-Yeon Yeo[2,*]

[1]*Department of Radiological Technology, Gwangju Health University, 683-3 Shinchang-dong, Gwangsan-gu, Gwangju 62287, Republic of Korea*
[2]*Department of Radiology, Nambu University, 864-1 Wolgye-dong, Gwangsan-gu, Gwangju 62271, Republic of Korea*

Abstract - In order to understand the usefulness to the high-frequency thermal therapy of cancer staging according to the TNM classification treatment, was to evaluate the effect of high-frequency hyperthermia treatment approach through other means and whether other organs, according to the combined presence of transition. Targeted to receive more than a total of 1 cycle high frequency heat treatment at C hospital that performed the high-frequency hyperthermia cancer patients 92 people out stage, depending on the presence or absence of metastasis, combined hyperthermia patients for statistics before and after treatment the therapeutic effect of the therapeutic classification. Out of a total of 92 patients decrease 11 patients, stable 71 patients, with increase 10 patients, the rate of increase is the result of about 11% patients showed a decrease of about 89% is occupied by patients and a stable rate. There is strong evidence for the usefulness as a secondary therapy to maintain the quality of life, while slowing the progression of cancer by a high-frequency heat treatment.

Key words : Hyperthermia, TNM classification, High-frequency heat treatment

서 론

최근 암의 치료는 수술, 항암, 방사선, 면역 치료 등으로 병용 요법이 이루어지고 있으나 암세포의 생리적 대사 측면에서 정상조직보다 영양 공급과 산소 공급이 어렵고 pH가 낮아 열에 민감한 반응을 보인다는 특성을 가지고 있어 고주파 온열치료가 활용되고 있다. 특히, 암세포의 신진대사가 왕성한 특징은 세포분열에만 있는 것이 아니라 에너지의 흡수와 분비물의 배출이 왕성하며 암세포의 외막에 이온 농도가 정상세포보다 높아지게 되어 고주파 온열 요법이 용이하다는 것이다. 인체에 12 MHz 정도의 고주파를 이용하여 비침습적인 에너지를 제어하여 암 조직에 42°C 이상의 고온을 가하여 종양의 괴사 또는 자살사(apoptosis)를 유도하여 암을 치료하는 요법으로 사용되어지고 있다(Nishimura *et al*. 1992; Oleson 1992). 고주파 온열 요법은 비교적 부작용이 적어 환자가 힘들지 않고 단독요법으로 치료할 수도 있지만 상승효과를 가져오기 위해 항암치료나 방사선치료, 호르몬 요법 등 두 가지 이상 병행함으로 통증개선이나 수

* Corresponding author: Hwa-Yeon Yeo, Tel. +82-62-970-0157, Fax. +82-62-972-6200, E-mail. yhy@nambu.ac.kr

술 전 치료를 받아서 종양의 크기가 줄어들거나 더 이상 암의 크기가 진행하지 않는 효과를 기대해 볼 수 있다. 환자에 따라 매일 치료나, 주 2~3회 치료가 가능하며 1 cycle (12회, 4~6주) 이상 3 cycle을 시술하는 치료가 시행되고 있다 (Anscher *et al*. 1997; Kok *et al*. 2014). 과거의 온열치료법은 정상세포까지 열을 주기에 치료 대비 효과가 떨어지기 때문에 큰 효과를 기대하지 못했다. 추가로 표준 치료법인 방사선치료와 항암제 치료와 병행 시 효과 증대 및 부작용 감소 효과를 볼 수 있다. 임상에서 항암이나 방사선치료의 부작용이 초래되고 영양 상태나 백혈구 수치가 떨어져 치료가 어려운 환자에게 병용치료하거나 치료가 끝난 환자에게 추가 치료 수단으로 활용하는 요법으로 사용되고 있다(Bicher *et al*. 1986; Feyerabend *et al*. 2001). Tumor node metastasis (TNM) 분류를 통하여 Stage III 이상의 환자나 다른 장기로 전이가 되어 수술이나 방사선치료가 불가능한 환자들에게는 보조요법으로 많이 활용되고 있는 요법이다 (Ruifrok *et al*. 1991; Scott *et al*. 1998). 본 논문에서는 고주파 온열치료가 암 치료요법으로서의 유용성을 알기 위해서 병기 분류별 치료 효과와 다른 장기 전이 유무에 따른 치료 효과, 다른 치료 방법과 병용 유무에 따른 데이터 분석을 통해 고주파 온열 요법의 효과를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

광주광역시 전문병원(C병원)의 고주파 온열치료 환자 92명을 대상으로 Breast cancer (ca) (27), Cervix ca (6), Gastric ca (3), Liver ca (10), Lung ca (46)로 분류하여 최소 1 cycle (12회, 4~6주) 이상 치료 환자를 선별하여 분석했다.

2. 연구방법

2.1 TNM 병기 분류에 따른 분류

Brest ca, Cervix ca, Liver ca, Gastric ca, Lung ca 5가지 암의 Stage I~IV까지의 암의 진행 상태에 따라 온열치료가 어느 정도의 효과가 있는지 알아보기 위하여 병기 분류를 시행하였고 각 암의 기수별로 stable, decrease, increase로 나타내어 분석하였다.

2.2 단독/병용 여부에 따른 분류

암의 치료 과정 중 온열치료를 단독으로 받았을 때의 치료 효과와 항암치료(CE), 방사선치료(RT), 호르몬 치료(HT)를 병용하여 진행하였을 때의 효과를 비교해 보기 위하여 단독/병용별로 나누어 stable, decrease, increase로 나타내어 분석하였다.

2.3 다른 장기로의 전이 유무에 따른 분류

고주파 온열치료 효과가 전이 여부에 따라 어떤 변화가 있는지 비교하기 위하여 연구 대상을 5개 암별로(Breast ca, Cervix ca, Liver ca, Gastric ca, Lung ca) 나누어 다른 장기로의 전이 유무를 알아보고 전이 환자의 치료 효과를 분석하였다.

결 과

1. TNM 병기 분류에 따른 분류

Table 1에서 나타난 것처럼, Breast ca 27명 중 병기 I기 7명, II기 9명, III기 6명, IV기 5명으로 I기는 7명(100%), II기는 7명(78%), III기는 6명(100%), IV기는 5명(100%)이 stable 상태이고, II기 2명(22%)은 decrease. Cervix ca 6명 중 병기 I기 0명, II기1명, III기 0명, IV기 5명으로 I기는 0명(0%), II기는 1명(100%), III기는 0명(0%), IV기는 2명(40%)이 stable 상태이고, IV기는 3명(60%)은 decrease. Gastric ca 3명 중 병기 I기는 0명, II기는 2명, III기는 0명, IV기는 1명

Table 1. Remedial value according to the staging of 5 cancers (unit: number of patient people)

Part	Stage	Remedial value		
		Decrease	Stable	Increase
Breast	1/(7)	–	7	–
	2/(9)	2	7	–
	3/(6)	–	6	–
	4/(5)	–	5	–
Total	27	2	25	–
Gastric	1/(0)	–	–	–
	2/(2)	–	2	–
	3/(0)	–	–	–
	4/(1)	–	1	–
Total	3	–	3	–
Lung	1/(1)	–	1	–
	2/(3)	–	3	–
	3/(11)	2	7	2
	4/(31)	3	22	6
Total	26	5	33	8
Cervix	1/(0)	–	–	–
	2/(1)	–	1	–
	3/(0)	–	–	–
	4/(5)	3	2	–
Total	6	3	3	–
Liver	1/(0)	–	–	–
	2/(0)	–	–	–
	3/(0)	–	–	–
	4/(10)	1	7	2
Total	10	1	7	2

으로 I기는 0명(0%), II기는 2명(67%), III기는 0명(0%), IV기는 1명(33%)이 stable. Liver ca 10명 중 병기 I기는 0명, II기는 0명, III기는 0명, IV기는 10명으로 I기는 0명(0%), II기는 0명(0%), III기는 0명(0%), IV기는 7명(70%)이 stable 상태이고, IV기 2명(20%)이 increase로 나타났고, IV기 1명(10%)은 decrease로 나타났다. Lung ca 46명 중 병기 I기는 1명, II기는 3명, III기는 11명, IV기는 31명으로 I기는 1명(100%), II기는 3명(100%), III기는 7명(64%), IV기는 22명(71%)이 stable 상태이고, III기 2명(18%), IV기 6명(19%)은 increase로 나타났고, III기 2명(18%), IV기 3명(10%)은 decrease로 나타났다.

Fig. 1의 결과를 보면, 1기 8명 중 stable 8명으로 100%, 2기 15명 중 decrease 2명으로 약 13%, stable 13명으로 약 87%, 3기 17명 중 decrease 2명으로 약 12%, stable 13명으로 약 76%, increase 2명으로 약 12%, 4기 44명 중 decrease 7명으로 약 16%, stable 37명으로 약 84%로 나타났다.

2. 단독 및 병용유무 여부에 따른 결과

Table 2에서 나타낸 것처럼, Breast ca의 경우 27명 단독 1명 중 stable 100%(1명), 병용 26명 중 decrease 2명(약 8%), stable 24명(약 92%). Cervix ca의 경우 6명 단독 2명 중 stable 2명(100%), 병용 4명 중 decrease 3명(75%), stable 1명(25%). Gastric ca의 경우 3명 단독 3명 모두 stable(100%). Liver ca의 경우 10명 단독 2명 중 stable 2명(100%), 병용 8명 중 decrease 1명(12.5%), stable 5명(62.5%), increase 2명(25%). Lung ca의 경우 46명 단독 22명 중 stable 18명(약 82%), increase 4명(약18%), 병용 24명 중 decrease 5명(약 21%), stable 15명(62.5%), increase 4명(약 17%)으로 나타났다.

Fig. 2의 결과를 보면, 각 부위를 통합적으로 보았을 시 단독 치료 총 30명 중 stable 26명으로 약 87%, increase 4명으로 약 13%, 병용치료 총 62명 중 stable 45명으로 약 73%, decrease 11명으로 약 18%, increase 6명으로 약 10%로 나타났다.

3. 타 장기 전이 유무에 따른 결과

Table 3에 나타난 것처럼, Breast ca의 경우 27명 Primary tumor 24명 중 decrease 2명(약 8%), stable 22명(약 92%), Metastasis 3명 중 stable 3명(100%). Cervix ca 환자 6명, Primary tumor 4명 중 decrease 3명(75%), stable 1명(25%), Metastasis 2명 중 stable 2명(100%). Gastric ca 환자 3명, Primary tumor 2명 중 stable 2명(100%), Metastasis 1명 중 stable 1명(100%). Liver ca 환자 10명, Primary tumor 1명 중 stable 1명(100%), Metastasis 9명 중 decrease 1명(약 11%), stable 6명(약 67%), increase 2명(약 22%), Lung ca 환자 46명 Primary tumor 22명 중 decrease 4명(약 18%), stable

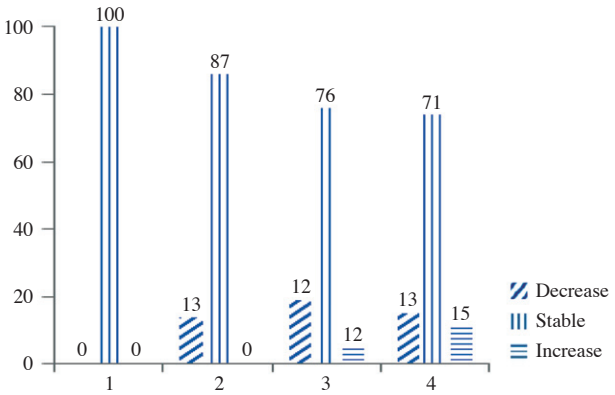


Fig. 1. Result according to TNM staging.

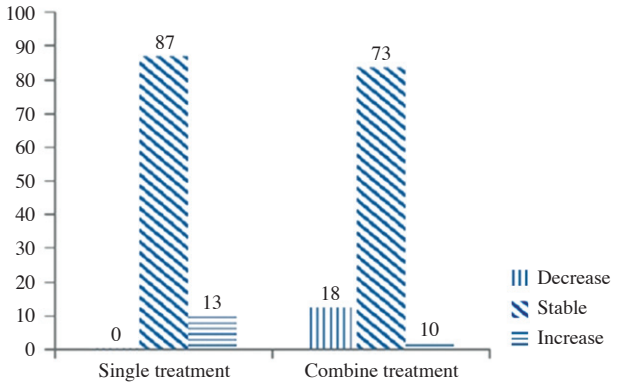


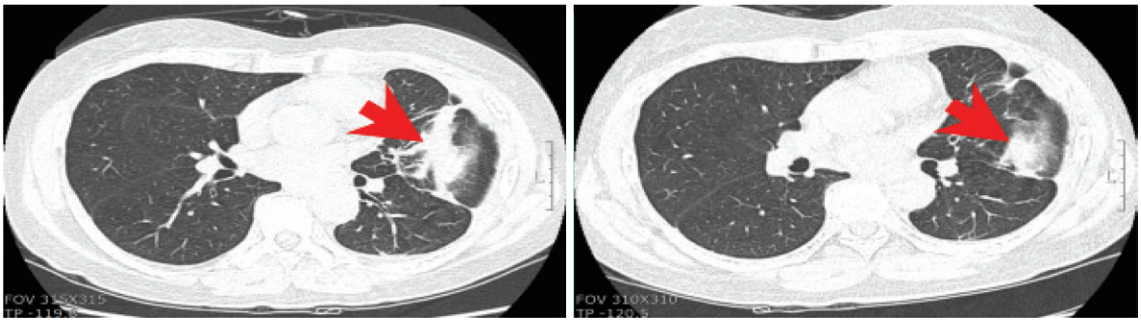
Fig. 2. Result according to single/combined treatment.

Table 2. Classification according to the single by organ or the combined treatment

Organ \ Combined/Single	Single			Combined		
	Decrease	Stable	Increase	Decrease	Stable	Increase
Breast (27)	–	1	–	2	24	–
Cervix (6)	–	2	–	3	1	–
Gastric (3)	–	3	–	–	–	–
Liver (10)	–	2	–	1	5	2
Lung (46)	–	18	4	5	15	4
Total (92)	–	26	4	11	45	6

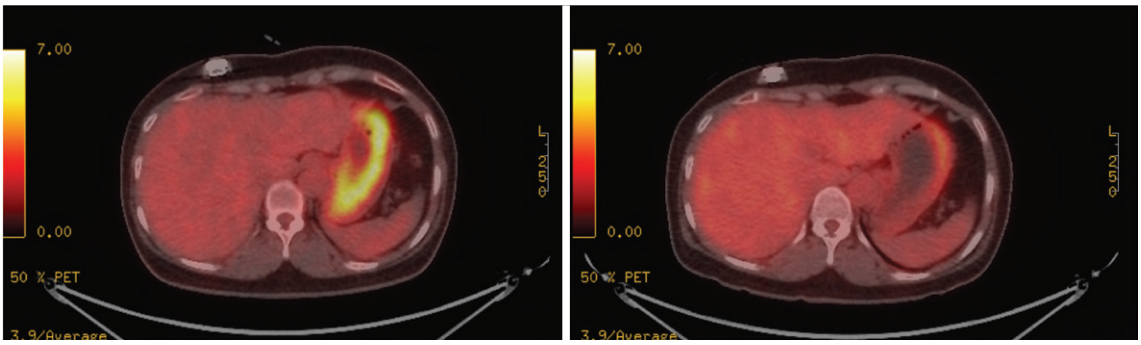
Table 3. Remedial value according to metastasis existence and nonexistence (unit: number of patient people)

Metatrasis / Organ	Primary tumor			Metastasis		
	Decrease	Stable	Increase	Decrease	Stable	Increase
Breast (27)	2	22	–	–	3	–
Cervix (6)	3	1	–	–	2	–
Gastric (3)	–	2	–	–	1	–
Liver (10)	–	1	–	1	6	2
Lung (46)	4	13	5	1	20	3
Total (92)	9	39	5	2	32	5



(a) (b)

Fig. 3. Before treatment of the Lung ca patient (a) and after (b) image.



(a) (b)

Fig. 4. Before treatment of the Liver ca patient (a) and after (b) image.

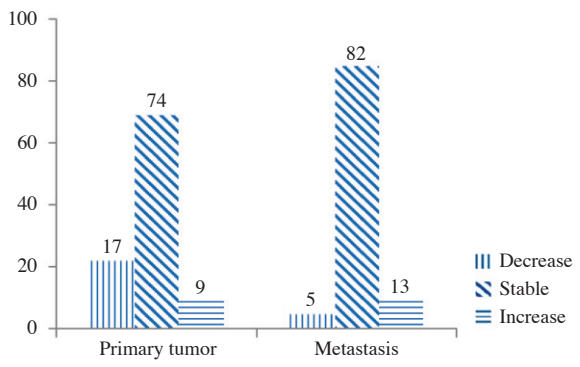
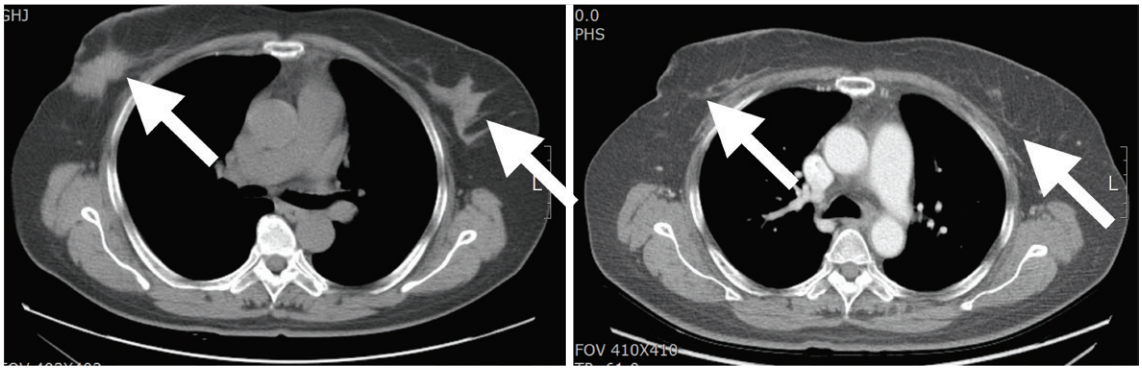


Fig. 5. Result according to metastasis existence and nonexistence.

13명 (약 59%), increase 5명 (약 23%), Metastasis 24명 중 decrease 1명 (약 4%), stable 20명 (약 83%), increase 3명 (24%)로 나타났다.

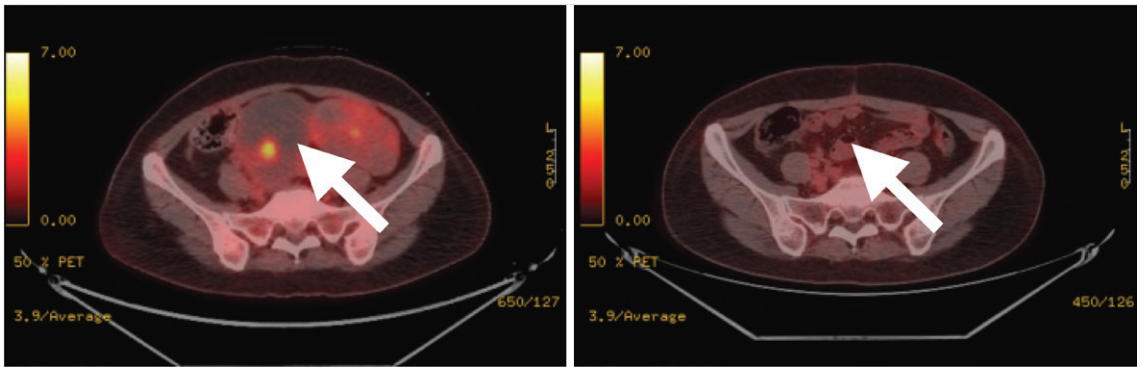
Fig. 5의 결과를 보면, 총 92명 중 다른 장기로의 전이가 되지 않은 경우 53명 중 decrease 9명 (약 17%), stable 39명 (약 74%), increase 5명 (약 9%), 다른 장기로의 전이가 된 경우 39명 중 decrease 2명 (약 5%), stable 32명 (약 82%), increase 5명 (약 13%)으로 나타났다 (Figs. 3, 4).

Fig. 8에서 나타난 결과를 보면, 온열 요법의 전체 치료 대상 총 92명 중 decrease 11명 (약 12%), stable 71명 (약 77%), increase 10명 (약 11%)으로 나타났다 (Figs. 6, 7).



(a) (b)

Fig. 6. Before treatment of the Breast ca patient (a) and after (b) image.



(a) (b)

Fig. 7. Before treatment of the Cervix ca patient (a) and after (b) image.

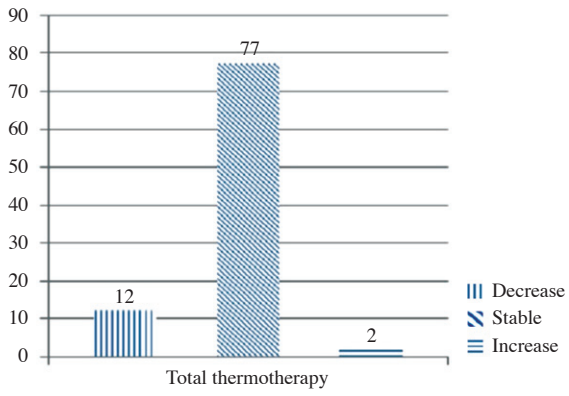


Fig. 8. Remedial value of the total thermotherapy.

고 찰

고주파 온열치료의 골반 내 종양이 있는 환자에서 완전 관해율(증상완화)과 3년 생존율을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 본 논문 분석에서도 비교적 증례가 많았던 폐암환자의 병용치료는 다른 환자에 비하여 효과가 좋은 것으로 나타났다. 자궁경부암, 직장암, 방광암환자를 대상으로 한 연구에서 온열 요법 치료 효과는 특히 자궁경부암에서 치료 효과가 두드러지게 관찰되었다는 보고가 있다(Hiraoka *et al*. 1992; Ryu *et al*. 1996). 방사선 및 온열 요법 동시 병용 요법 치료군에서 완전 관행율은 83%로 방사선 단독 치료군 39%보다 현저히 높았으며 3년 생존율도 각각 51%, 27%로 동시 병용치료군에서 치료 효과가 향상됐다는 보고가 있다(Harari *et al*. 1990). 항암제 및 온열 요법 동시 치료군이 항암제 단독 치료군에서 보다 치료 반응률이 높았으며(57.1% vs. 31%) 암 진행률은 낮은 것으로 나타났다(28.6% vs. 48.3%). 본 논문의 결과 분석에서도 종양별, 병기별, 병용 유무의 데이터의 일관성이 환자 개개인의 환경이나 치료 일정과 치료 횟수 등이 다른 조건이기 때문에 상관관계를 증명하기는 불가능하지만 고주파 온열 요법과 병행하는 치료에서 종양의 상태가 stable한 것으로 나타났다. 아직도 임상에서는 고주파 치료에 대한 근거가 부족하다는 한계가 있다. 대부분의 연구가 유럽 중심으로 진행되고 있으며, 후행적 연구가 많기 때문이다. 또 증례가 적어 통계적 의의가 없다는 지적도 있다. 따라서 치료의 보편화를 위해서는 지속

적인 임상 연구와 과학적 입증을 통해 치료를 위한 증거를 만드는 것이 급선무다. 고주파 온열치료의 가장 큰 문제점은 기존의 표준 치료에서 효과를 볼 수 없는 말기 암환자들이 주로 온열치료를 받아 정확한 효과 판별이 어렵다는 것이며 앞으로 초기 환자군을 대상으로 얼마나 효과를 볼 수 있는지 연구가 필요하며, 더불어 암의 치료 효과를 높이기 위해 암 종별에 따른 TNM 병기를 분류하여 단독의 온열치료와 항암치료(CE), 방사선치료(RT), 호르몬 치료(HT)를 병용으로 시행한 임상시험을 통해 각각의 치료 효과를 표준화, 체계화하는 작업이 무엇보다도 중요하다고 사료된다.

결 론

고주파 온열치료의 유용성에 대한 논문을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다. 대상 환자 92명 중 종양 크기나 PET 영상에서 나타난 영상을 분석한 결과 decrease 11명, stable 71명, increase 10명으로 나타났다. Increase 환자의 비율이 약 11%이고, decrease 환자와 stable 환자가 차지하는 비율이 약 89%로 더 많으므로 암 치료에서 고주파 온열치료의 효과를 볼 수 있다고 판단했다. 고주파 온열치료 환자 92명 중 39명이 타 장기로 전이된 환자이고, 두 가지 이상 병용치료 환자는 62명, TNM 분류의 3기 이상의 환자가 69명으로 비교적 수술이 어렵거나 단독 요법이 불가능한 환자가 보조요법으로 고주파 온열 요법을 통하여 암의 진행을 늦추면서 삶의 질을 유지하는 치료 요법으로 사용되고 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

Anscher MS, Samulski TV, Dodge R, Prosnitz LR and Dewhirst MW. 1997. Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **37**(5):1059-1065.

Bicher HI, Wolfstein RS, Lewinsky BS, Frey HS and Fingerhut AG. 1986. Microwave hyperthermia as an adjunct to radiation therapy: summary experience of 256 multifraction treatment cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**(9): 1667-1671.

Feyerabend T, Wiedemann GJ, Jäger B, Vesely H, Mahlmann B and Richter E. 2001. Local hyperthermia radiation, and chemotherapy in recurrent breast canner is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **49**(5):1317-1325.

Harari PM, Fuller DJ, Carper SW, Croghan MK, Meyskens FL Jr, Shimm DS and Gerner EW. 1990. Polyamine biosynthesis inhibitors combined with systemic hyperthermia in cancer therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19**(1):89-96.

Hiraoka M, Masunaga S, Nishimura Y, Nagata Y, Jo S, Akuta K, Li YP, Takahashi M and Abe M. 1992. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **22**(5):1009-1014.

Kok HP, Crezee J, Franken NA, Stalpers LJ, Barendsen GW and Bel A. 2014. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **88**(3):739-745.

Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K, Jo S, Nagata Y, Masunaga S, Takahashi M and Abe M. 1992. Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **23**(4):759-768.

Oleson JR. 1992. Adjuvant hyperthermia for recurrent breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **24**(2):381-382.

Ruifrok AC, Levendag PC, Lakeman RF, Deurloo IK and Visser AG. 1991. Combined treatment with interstitial hyperthermia and interstitial radiotherapy in an animal tumor model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20**(6):1281-1286.

Ryu S, Brown SL, Kim SH, Khil MS and Kim JH. 1996. Preferential radiosensitization of human prostatic carcinoma cells by mild hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **34**(1):133-138.

Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, Fischbach AJ and Curran WJ Jr. 1998. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **40**(1):51-55.

Received: 20 April 2016
Revised: 30 May 2016
Revision accepted: 3 June 2016