Deep Hyperthermia의 새로운 표준 BSD-2000

# VY CI 아이비랩뉴스레터





# **Contents**

회사소개	03
고주파 온열암 치료기 도입 시 고민해야 할 선택의 기준	04
Radiative와 Capacitive의 차이	05
고주파 온열암 치료기 BSD-2000 더 알아보기	06
논문을 통해 알아보는 온열암치료의 기초 - 왜 Radiative(방사안테나) 방식이여야 하나?	08
Hyperthermia 기본상식	09
Thermal Oncology Practice School 2019	12
국내외세미나·전시회보고	13
BSD-2000 도입 병원	15



전세계 유일의 미국 FDA승인 온열암치료 시스템

Deep Hyperthermia
BSD-2000
고주파온열암치료장비



# 회사소개

안녕하세요 주식회사 아이비랩입니다.

㈜아이비랩은 2008년 창업 이래 오늘날까지 의료기기 시장에 집중하며, 최신의 의료장비와 고객이 만족할 수 있는 의료서비스를 공급하기 위해 저희 모두가 최선을 다하고 있습니다.

특히 고주파 온열암치료기로서는 전세계에서 유일하게 미국 식품의약처 승인을 받은 Hyperthermia BSD-2000을 국내에 공급하면서 많은 역경과 어려움이 있었지만 고객과 1:1 대면하면서 Deep Hyperthermia의 특징인 Radiative Type의 Method를 설명드렸습니다.

암치료시 왜(Why?) 40° C 이상의 고주파(RF) 에너지를 선택적으로(Selective) 악성종양부위에(Target) 집중해서 (Focus) 전달해야 하는지, 기존 장비들과 차이점이 무엇인지 설명드리면서 장비의 우수성을 국내에 알리며 BSD-2000 보급에 앞장서고 있습니다.

2015년 초창기 다윗과 골리앗의 싸움처럼 보였던 고주파 온열암치료기 시장이었지만 치료받은 환자분들의 희망적인 치료간증과 입소문에 힘입어 병원들도 하나둘씩 문을 열어 주셨고 오늘날은 많은 병원에서 도입해 주시어서암환자들을 위한 적극적인 치료에 많은 도움이 되고 있다는 말씀을 듣고 있습니다.

고주파 온열암치료장비의 핵심기술은 열(Radio Frequency)을 심부에 어떻게 깊게 전달할 수 있는지가 기술력의 차이 입니다. 최근에는 양질의 고주파(Quality RF)를 심부에 전달하기 위한 많은 연구와 임상데이터가 발표되고 있습니다. 유럽의 여러가지 신기술과 임상데이터 및 각종 국제논문 등 양질의 고주파 온열치료를 위한 표준을 제시하는 일에 BSD-2000이 많이 사용되고 있으며 이러한 최신 정보를 제공하기위해 저희는 최선을 다하고 있습니다.

저희가 공급하는 Deep Hyperthermia BSD-2000 System은 열(RF)을 악성종양부위에 집중해서 전달하는 최고의 기술을 가진 최선의 장비이기에 자부심과 긍지를 가지고 매일매일 농부가 씨를 뿌리듯 최선을 다하는 기업이 되겠습니다. 감사합니다







자코바 반데르 지 (Jacoba van der Zee) 교수

前 네덜란드 로테르담의 에라스무스 메디컬센터 방사선종양학과 교수 the Department of Radiotherapy, Erasmus University Rotterdam

# 고주파 온열암 치료기 도입시 고민해야 할 선택의 기준

# 고주파 온열암치료의 본질

고주파 온열암치료의 가장 기본적인 목적은 열(RF)을 이용하여 악성종양을 치료하는 것입니다. 그러므로 고주파 온열암 치료기를 선택할 때 근본적인 기준은 과연 해당 장비가 발생시키는 열을 가지고 암치료가 가능한 지가 되어야 합니다. 즉, 종양 치료에 충분한 열을 효과적으로 전달할 수 있는 장비인지를 반드시 확인해야 합니다.



# 암을 치료하는 효과적인 열

치료적 고열에 대한 국제논문이나 임상자료들을 보면 결국 암이 치료될 수 있는 효과적인 열의 중요한 속성은 첫째, 암치료에 적합한 온도 수준(Temperature level), 둘째는 치료 기간 내내 치료적 온도가 유지될 수 있도록 해 주는 히팅 지속성(Heating duration)입니다.

# 좋은 고주파 온열암 치료기의 선택

고주파 온열암치료의 품질(Quality)은 효과적인 열 발생을 통한 타겟 종양 내에서의 온도 상승 정도와 온도 분포에 달려 있습니다.

- ⋯ How much can we raise the temperature in the tumor? (종양의 온도를 얼마나 상승시킬 수 있는가?)
- ⋯ How to deliver proper temperature to the tumor? (종양에 적합한 온도를 어떻게 전달할 수 있는가?)
- ₩ How long can we keep the raised temperature in the tumor? (상승시킨 종양의 온도를 얼마나 오랫동안 유지할 수 있는가?)

위세 질문에 대해 가장 알맞은 해답을 기술적으로 구현할 수 있는 장비 선택이 필수적이며, 이러한 임상데이터를 뒷받침할 수 있는 국제적인 연구자료와 SCI급 논문들로 검증이 된 좋은 고주파 온열암 치료기의 선택은 더욱 개선된 암 치료 결과로 이어지게 됩니다.

심부 종양 히팅을 위한 대표적 두 기법(방사형과 충전형)의 성능을 다양한 수치 실험을 통해 비교한 'Locoregional hyperthermia of deep-seated tumours applied with capacitive and radiative systems: a simulation study' (충전형 및 방사형 시스템을 사용한 심부 종양의 국소 부위 고온온 열치료: 실험연구. International Journal of Hyperthermia. 2018. 34:6, 714-730) 논문에서는 방사형 고온온열치료가 일반적으로 충전형 히팅과 비교하였을 때 자궁, 건립선, 방광, 직장암 등 심부 깊은 골반 종양에 더욱 바람직한 가열 패턴을 생성하며, 방사형 히팅을 사용하면 치료 중 hot spot이 생기기 전에 더 높은 종양 온도가 예측되므로 임상 결과에 도움이 될 것이라고 하였습니다.

기존의 다양한 충전형 고온온열치료 시스템들의 디자인 특징 및 고온온열치료 사용 결과를 분석한 'Hyperthermia for Deep Seated Tumours - Possibilities of Heating with Capacitive Devices' (심부 종양에 대한 고온온열치료 - 충전형 장비로의 히팅 가능성. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Том 64. № 4. С. 64-75) 논문에 따르면, 방사선치료・항암치료의 강력한 보조요법인 고온온열치료 의품질은 히팅된 종양 내에서의 온도 상승 정도와 종양 내 온도 분포에 달려 있는데, 여러 실험적・임상적 연구들의 결과로 볼 때 일부 충전형 시스템들로 는 피하지방의 화상 위험성 증가, 장비 디자인의 제한적 특성 등으로 인해 심부 종양에 치료적 고온이 도달하기 어렵다고 보고 있습니다.

# 방사형 고주파 온열암 치료기 BSD-2000

국내 유일 미국 FDA 승인을 받은 고주파 온열암치료기인 BSD-2000 은 피부로부터 심부 방향으로 열을 전달하는 충전형 방식이 아니라, 목표로 하는 심부 종양 부위로부터 발열이 시작되는 '방사형' 히팅 방식을 채택하여 피부 화상 위험은 거의 없이 종양 내에 치료적 고온(40 ~43°C)을 일으키도록 해 줍니다. 타겟팅(Targeting)한 종양에 대해 원하는 온도를 1°C씩 선택(Selecting)하여 국소부위에 집중치료 (Focusing)할 수 있어 암치료 효과를 높일 수 있을 뿐만 아니라 온도센서를 통해 실시간으로 치료부위의 온도를 확인할 수 있는 기능이 있어 환자들에게 보다 정확하고 전문적인 치료 서비스를 제공할 수 있으며 75-120Mhz의 주파수 범위와 최대 1300W의 고주파 출력량을 조절하여 종양의 종류, 크기, 위치에 따라 미리 계획을 세워 맞춤 치료를 할 수 있다는 장점 또한 가지고 있습니다.

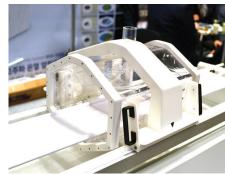
# Radiative와 Capacitive의 차이?

# Radiative(방사형안테나)방식과 Capacitive(충전)방식은 동일한 Hyperthermia (고주파온열암치료)방식이 아닙니다.

Check Point	Radiative 방사형안테나	Capacitive 충전식
Temperature Probes & Monitoring (온도 측정 및 환자 모니터링)	YES	No
Phase Ⅲ publishes clinical studies HT+RT (임상3상논문케이스)	YES	No
RF Method (고주파 전달방식)	radiative multi antenna systems	capacitive systems
RF (MHz & Power) (고주파 출력양)	75-120MHz / 1300W 조절가능	13.56MHz / 140~450W 고정
RF Channel (고주파 증폭기)	4 Channel (8 Antenna로 제어)	1 Channel / 2 Channel
RF Energy Targeting (고주파에너지의 치료범위)	YES	No
RF Energy Focusing (고주파에너지의 집중력)	YES	No
RF Energy Selecting (고주파에너지의 선택범위)	YES	No
미국 FDA승인	YES	No
적용부위	표재성 / 심부 종양 등 대부분의 고형암 치료에 적합	표재성 종양 위주 (심부종양 치료 어려움)

# Deep Regional Hyperthermia System BSD-2000







# 고주파 온열암 치료기 BSD-2000 더 알아보기

# BSD-2000 주요 특징

# **Radiative RF method**

- 심부에 직접 열을 발생 / Burn 발생률이 현저하게 낮음
- 75 ~ 120 MHz / Max. 1300W

# Deliver RF energy to tumor site by cylindrical antenna

- 4 Channel 고주파 증폭기 (8개의 안테나로 제어)
- 4 way 치료 부위 맞춤형 치료

# Medical planning system

- 종양이 위치한 부분에 타겟 설정, 자동으로 SAR Pattern을 계산하여 환자 치료 결정
- CT Data 확인 후 위치를 프로그램에 직접 입력, 치료계획 설정 가능

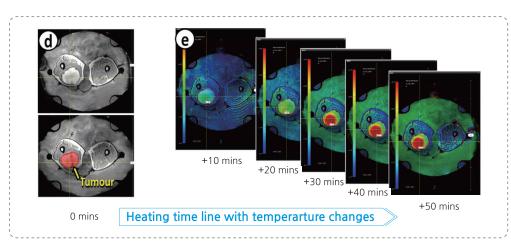
# **Temperature mapping**

- 종양 치료부위의 온도 및 열 체크 가능
- 온도 센서 및 안테나를 장착한 전용 Applicator 이용 EMC(전자파 적합성) -Compliant to IEC 60601-1-2(전자파 국제표준) EMC class A

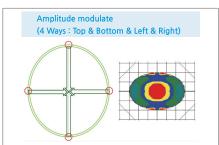
# 미국 FDA 승인 (Hyperthermia 장비 중 유일) / 유럽 CE

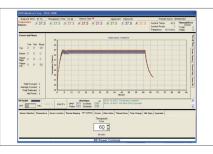
• 풍부한 임상 DATA

# RF Hyperthermia의 핵심은 열전달 기술입니다



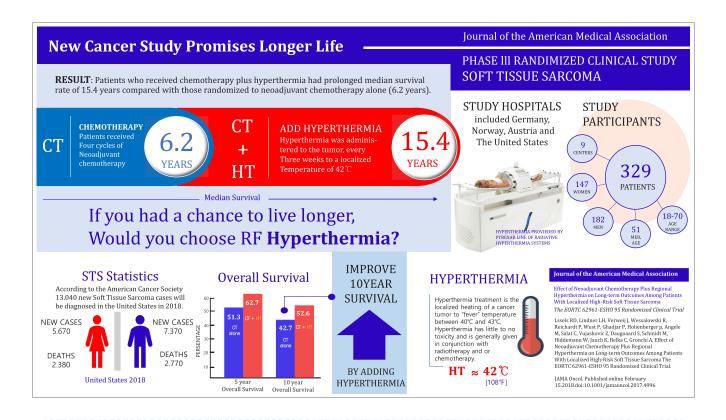
심부 고주파 온열암치료 시간 경과에 따른 악성종양 부위의 국부 MRI 사진







# 고주파 온열암 치료기 BSD-2000 더 알아보기



2018년 JAMA Oncol. 에서 발행한 'Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma (국소 고위험 연조직 육종 환자 대상, 선행 화학요법과 고온온열치료를 병행했을 때의 장기간 결과에 대한 효과) 논문 상의 임상 3상 실험은 고온온열치료를 위해 BSD-2000 장비가 사용되었으며, 선행 화학요법만 단독 진행했을 때의 생존 중앙값이 6.2년인데 비해 선행 화학요법 치료와 고온온열치료를 병행했을 때 환자들의 생존율 중앙값은 15.4년까지 크게 증가하였습니다. 5년 생존율 및 10년 생존율은 각각 선행 화학요법 단독 치료 그룹에서는 51.3%, 42.7%이었던 반면, 선행 화학요법+고 온온열치료 그룹에서는 62.7%, 52.6%까지 향상되었습니다. 결과적으로 EORTC 62961-ESHO 95 연구는 선행 화학요법과 고온온열 치료를 함께 사용하는것이 국소 고위험 연조직 육종을 가진 환자들에게 국소 무진행 생존 뿐 아니라, 전체 생존율도 높인다는 강력한 증거를 제공하고 있으며, 선행 화학요법 대상 환자들에게 고온온열치료를 병행하여 치료하는 것을 보증하고 있습니다.

# BSD-2000 강점

## RF Power 조절가능

• 병변의 위치, 깊이 및 크기 변화에 따른 RF Power 조절 가능 (75 ~ 120 MHz / Max. 1300W)

# Applicator의 편리한 사용

· 병변의 크기에 따른 Applicator 교체가 필요 없음

# 병변 위치에 따른 치료 가능

• 병변의 위치 확인 후 Planning system을 통한 정확한 위치 치료

# Focus On (집중) + Sustainability (지속성)

• 치료적이고 효과적인 열전달 기술

# 방사선과 항암제 치료와 병행 효과 40~43°C 확인 42~43 높은 고열자체로 암세포죽임 41~42 더욱 많은 암세포죽임 40~41 방사선과 항암제치료에 더욱 민감하게 반응 39~40 산소량이 증가하고 항암제의 전달력이 좋아짐

# 논문을 통해 알아보는 온열암치료의 기초

# - 왜 Radiative (방사안테나) 방식이어야 하나?

# Quality Assurance for Clinical Studies in Regional Deep hyperthermia

- 심부고온온열치료를 위한 임상시험의 품질보증 (Strahlentherapie und Onkologie 2011·No. 10 <sup>©</sup> Urban & Vogel)

Strahlentherapie und Onkologie

**Current Discussion** 

# Quality Assurance for Clinical Studies in Regional Deep Hyperthermia

Gregor Bruggmoser", Stefan Bauchowitz", Richard Canters", Hans Crezzee'', Michael Ehmann", Johanna Gellermann", Ulf Lamprecht", Nicoletta Lomax", Marc Benjamin Messmeri, Oliwer Otti", Sultan Abdel-Rahman", Rolf Sauer<sup>1</sup>, Manfred Schmidt<sup>1</sup>', Andreas Thomsen', Rüdiger Wessalowski<sup>1</sup>,

Background: A quidelle is provided for the implementation of regional deep hyperthermia treatments under strict siles of quality raturance. The objective is to guarantee a comparable and comprehensible method in the treatment and identific analysis of hyperthermia. The guideline describes regional deep hyperthermia (PBH of deliders) counted and and patients. According to this guideline, hyperthermia treatment is always applied in combination with chemotherapy and or adorberapy.

Methods: The quideline is based on practical experience from several hyperthermia centers. The procedure allows applying jointly coordinated standards and quality control in hyperthermia for studies.

Results: The quideline contains recommendations for hyperthermia treatments, including indication, preparation, treatment, and standarded analysis.

Key Words: Hyperthermia - Responsibilities - Thermometry - Radiation - Chemotherapy - Hyperthermia side effe

Strahlenther Onkol 2011;187:605-10 DOI 10.1007/s00066-011-1145-x

- r. Iology, University Hospital of Düsseldorf, Ge

배경 이 연구는 심부의 고온온열치료를 시행하기 위한 엄격한 품질보증을 위한 지침서를 제공합니다. 연구의 목적은 비교, 이해하기 쉬운 과학 적 분석방법을 보장하기 위함이며 이러한 지침은 어린이, 청소년 및 성 인환자의 국소적 고온치료(RHT)를 더불어 MR-controlled 부분적 고온온열치료(PBH) 에 대해 기술하였습니다. 또한 고온온열치료는 화학 요법 및 방사선 요법과 병행하여 적용됩니다.

<mark>방법</mark> 이지침서는여러고온온열치료센터의실제경험을토대로작성되었으 며 이러한 연구절차를 통해서 고온온열치료의 공통적으로 표준화된 품질관리를 적용할 수 있습니다.

결과 이 지침서에는 고온온열치료에 필요한 표준화된 분석을 위해 지시, 준비, 처리 등 고온온열치료에 관한 권고사항을 포함하고 있습니다.

Bruggmoser G, et al. QA in Regional Deep Hyperthermia

Rackground and Purpose

Members of the ISHO Technical Committee in the Interdisciplinary Working Group Hyperthermia (IAH) in the German Cancer Society defined an extensive guideline for regional hyperthermia as part of an overall quality sent and physicians, physicists, and technical personnel performing and supervising hyperthermia treatments [19]. The objective is to guarantee an acceptable quality level as well as a comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child studies.\*\*

\*\*Comparable and traceable method when applying hyperthermia in child

comparable and traceable method when applying myes-therma in clinical studies.

The premise of this QA guideline program is that the effectiveness of hyperthermia as proven in several clinical studies relies exclusively on its thermal effect on tumors, [15, 16, 72, 28, 93, 13]. For this reason, it is mandatory that thyer-thermia treatments are performed by devices that are technically approximately appro

the described locations, should not be used for hypertharms treatment.

The current publication provides a short version of the good was provided by the control of the good was provided by the control of the control of the good was provided by the provided by the control of t

- Guidelines of WHO (www.who.int),
  Guidelines of DEGRO (www.degro.org),
  Guidelines of ESHO (www.esho.info),
  Declaration of Helsinki (www.wma.net), and
  good clinical practice (GCP) (www.emea.eu.i

Treatment
Only devices that are technically capable of achieving controlled heating in a target volume, while simultaneously sparing normal tissue, may be used for hyperthermia treatments. For the Vesterra patient, who has gained weight at the abdominal wall, hips, or buttocks exceeding 2 cm thickness, these above mentioned requirements are technically best achieved when mentioned requirements are technically best achieved when the control of the contr

이 QA 가이드라인 프로그램의 전제조건은 여러 임상연구에서 입증된 바와 같이 고온온열치료의 효과는 국소 종양에 미치는 열의 영향(효과)에 의존하 며, 이러한 이유로 고온온열치료는 반드시 정상조직의 가열은 최소화하면서 목표로 하는 종양부위에 열을 조정(Control)과 선택적(Selective)으로 전달 할 수 있는 장치에 의해 실행되어야 합니다. 기술적으로 이렇게 선별된 온열 을 달성하기 위한 가장 확실한 방법은 방사방식(Radiative) 및 목표 부위에 전자파를 집중(Focus)시키는 것입니다. 또한 목표 종양부위의 온도를 직접 또는 주변 부위의 온도를 기록하는 것은 치료의 품질에 대한 적절한 평가를 위해 필수적입니다. 이 가이드라인의 기준에서 볼 때, 고온온열치료시스템 의 요구사항을 기술적으로 충족시키지 못하는 다른 장치, 예를 들어 목표(종 양)부위에서 40~43도의 열을 최소 60분이상 유지할 수 없거나 또는 기록된 위치에서 온도를 측정할 수 없는 경우, 고온온열치료에 사용할 수 없습니다.

앞선 두자료를 토대로 종합해보면 학회에서 보증하는 온열치료는 목표(종양)부위에서 40~43℃의 온도를 일정하게 일정시간이상 유지해야 하며 목표(종양)부위의 온도를 조절하거나 온도를 기록할 수 있는 기술적인 장치가 되어있어야 합니다.

방사방식(Radiative) 또는 표적에 전자파를 집중할 수 있는 온열치료기인가요?

어떤 부위에 몇도의 온도로 치료되고 있는지 검증이 가능하신가요?

기술력의 차이.. 암세포는 괴사하고 환자의 통증은 감소 시킬 수 있습니다.

# Hyperthermia 기본상식

# Hyperthermia as the Fourth Column in Oncology 제4의 암치료법 - 고주파온열암치료

"The Heat is on in Oncology" - research and the clinical application of heat therapy is currently being dynamically promoted under this slogan. While just a few years ago hyperthermia was considered a dubious therapeutic approach with an unproven effect, today numerous renowned university hospitals are using this technically sophisticated procedure for fighting cancer. It is a procedure that - and this is important to note - used in combination with standard cancer therapies only, can extend more lives than many of the medications developed over the last few years. Radio frequency-induced hyperthermia can significantly increase the survival rate of cancer patients. In Phase III studies, where hyperthermia was combined with radiation therapy and/or chemotherapy, hyperthermia improved the two-year local tumor control results for high-risk sarcoma from 12% to 37% and for melanoma from 28% to 46%; increased complete remission for breast cancer recurrence from 38% to 60%; an increase in two-year survival rate for glioblastoma from 15% to 31%; and an increase in complete remission of advanced cervical carcinoma from 57% to 83%, compared with radiation therapy or chemotherapy alone. The actual heating, hyperthermia, is generated by transmitting the radio waves into the tissue. After a short while, thermal shock proteins emerge on the tumor cell surface. As a consequence, immune system cells are activated and can efficiently destroy the tumor cells that carry such thermal chock molecules.

"종양학에서의 열" - 현재 이 슬로건 하에서 온열요법의 연구와 임상적 적용 이 활발하게 추진되어지고 있습니다. 불과 몇 년 만해도 고혈압 치료법은 검 증되지 않은 치료법으로 여겨지고 있지만, 오늘날 수많은 유명한 대학 병원 들이 암을 치료하기 위한 법의 하나로 사용하고 있습니다. 이것은 표준 암치 료법과 병행하여 사용되는 것이며, 지난 몇 년간 개발된 많은 의약품보다 더 많은 생명을 연장할 수 있습니다.

고주파온열요법은 암환자의 생존율을 현저히 높일 수 있습니다. 온열치료 와 방사선요법/화학요법과 병행하여 치료한 3상의 임상연구에 따르면, 고위 험 육종은 2년간 종양 억제율이 12%에서 37%, 흑생종은 28%에서 46%로 개선되었고, 유방암 재발의 억제율은 38%에서 60%로 증가하였고, 모세포 종의2년생존율이15%에서31%로증가하였으며, 방사선요법이나화학요법 단독 치료시와 비교하여 57%에서 83%로 생존율이 증가하였습니다. 실제 가열, 고열은 고주파를 조직에 전달함으로써 생성됩니다. 잠시 후 종양세포 표면에 열충격단백질이 나타납니다.

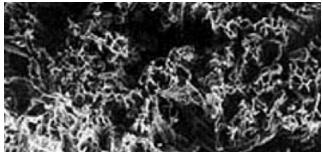
# Weaknesses in malignant tumors 악성종양의 약점

Malignant tumors result from the growth of mutated cells, which require more energy to survive than normal cells. The existing blood vessels that provide nourishment and oxygen for the cells provide insufficient energy for the uncontrolled multiplication of these cells. For this reason, malignant tumors stimulate the growth of additional blood vessels. However, these new blood vessels exhibit chaotic structures, when compared to blood vessels in normal tissue. They are of an unusual size and have kinks and dead ends. Often, large areas of tumors are hypoxic because of the irregular structure of these blood vessels. And because hypoxic cells cannot sufficiently eliminate contaminants via the blood, they exhibit a lower pH value. Additionally, significant changes in perfusion can often be observed with these tumors because the unstable blood vessels periodically collapse and deprive the cells of oxygen. It is extremely difficult to kill oxygen-deficient cells with ionizing radiation (which forms oxygen radicals that attack DNA) or chemotherapy (which requires blood flow to transport the cytostatic agents). Because hypoxic cells tend to metastasize, their destruction is a high priority in cancer treatment.

악성종양은 정상세포보다더 많은 에너지가 필요한 돌연변이 세포의 성장으로 발생합니다. 세포에 영양과 산소를 공급하는 기존의 혈관은 이러한 세포의 통제되지 않은 증식을 위해 충분하지않은 에너지를 제공합니다. 이러한 이유로 악성종양은 추가 혈관의성장을 자극합니다. 하지만, 이 새로운 혈관들은 정상조직의 혈관과 비교할 때 혼란스러운 구조를 나타냅니다. 그것들은 특이한 크기이고 혈관이 꼬인 상태거나 끝이 뾰족합니다. 종종 이 혈관들의 불규칙한 구조 때문에 크기가 큰 종양은 저산소 상태입니다. 그리고 저산소증 세포는 혈액을 통해 오염 물질을 충분히 제거 할 수 없기 때문에 더 낮은 만나값을 보여줍니다. 또한 불안정한 혈관이 주기적으로 붕괴되고 산소 세포가 박탈되기 때문에 이러한 종양의 변화를 종종 관찰할 수 있습니다. 이온화 방사선(DNA를 공격하는 산소 라디칼을 형성함) 또는 화학요법(세포분열제를 운반하기위해 혈류가 필요함)으로 산소결핍증을 가진 산소결핍세포를 죽이는 것은 어려운 일입니다. 저산소 세포는 전이 경향이 있기 때문에, 암치료에 있어서 저산소 세포의 파괴가 최우선 순위를 차지합니다.



Normal blood vessels in healthy tissue



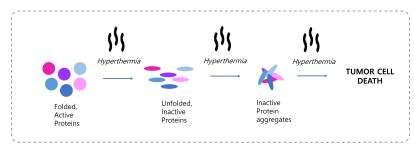
Defective blood vessel from cancerous tissue

# The effect of hyperthermia at the biochemical level 고열치료가 생화학적 수준에 미치는 영향

Hyperthermia destroys cancer cells by raising the temperature in the cell to between 41.5°C and 43°C. It takes advantage of the weaknesses in malignant tumors described above. Since the body reduces temperature through perfusion, tumors with low or irregular perfusion remain at a higher temperature level during hyperthermia, while the surrounding normal tissue, with regular perfusion, remains at a lower temperature.

Science attributes the death of cancer cells at hyperthermic temperature to damage of the plasma membrane, the cell skeleton, and the cell nucleus. Cancer cells are particularly susceptible to hyperthermia treatment due to their high acidity. This is the result of their inability to eliminate anaerobic metabolites. Hyperthermia attacks the overacidified cells, breaches the stability of the cellular proteins, leads to their aggregation, finally resulting in cell death.

고열은 세포의 온도를 41.5℃에서 43℃사이로 상승시켜 암세포를 파괴합니다. '앞에서 설명한 악성 종양의 약점을 이용합니다. 신체가 혈액 관류를 통해 온도를 조절하기 때문에 고온 또는 불규칙적인 혈액 관류를 가진 종양은 온열치료동안 높은 온도에서 유지되는 반면, 정기적인 혈액 관류를 하는 주변 정상 조직은 낮은 온도로 유지됩니다. 과학은 고온에서 암세포의 괴사가원 세포막, 세포 골격 및 세포핵의 손상을 초래한다고 합니다. 암세포는 높은 산성 때문에 고열 치료에 특히 민감합니다. 이것은 혐기성 대사물을 제거할 수 없다는 결과입니다. 고열은 지나치게 과산화 된 세포를 공격하고 세포단백질의 안정성을 파괴하고, 암세포의 응집을 일으켜 결국 암세포의 괴사를 초래합니다.



Biochemical mode of action of hyperthermia

Synergistic mode of action of radiotherapy and hyperthermia

# Why hyperthermia increases the efficacy of radiation therapy by up to a factor of five hyperthermia and radiation therapy complement one another. 고주파온열암치료가 방사선치료의 효능을 최대 5배까지 증가시키고 방사선치료와 서로 보완할 수 있는 이유

The thermal stimulus associated with hyperthermia treatment causes improved blood circulation and therefore improved oxygen supply to the tumor. This is important for increasing the efficacy of radiation therapy. Ionizing radiation destroys cancerous tissue primarily through the generation of oxygen radicals that attack the DNA of the cancer cells. Tumor cells containing insufficient oxygen are three times more resistant to ionizing radiation than normal cells. Thus, there is a direct relationship between hypoxia in human tumors and radiation therapy failure. Conversely, the higher the oxygen content in the cancerous tissue, the more effective the radiation therapy.

In addition to the creation of oxygen radicals that attack cancer cell DNA, hyperthermia also causes the accumulation of proteins in the cell nucleus. This prevents the self-repair of cancer cell DNA that is damaged by the ionizing radiation. A further enhancement of the ionizing radiation is based on the phases of the cell cycle. Tumor cells are resistant to ionizing radiation during the synthesis phase, but they are susceptible to the destructive effects of hyperthermia during this phase.

Poorly perfused tumor tissue that is resistant to ionizing radiation is susceptible to hyperthermia.

In contrast, tumor tissue with good blood circulation does not react to the heat, but is susceptible to ionizing radiation. This complementary interaction is a compelling reason for combining hyperthermia and radiation therapy (thermoradiotherapy). In-vivo studies have shown that the use of hyperthermia can increase the effects of radiation therapy by a factor of between 1.2 and 5. This means that hyperthermia is one of the most effective potentiators of radiation therapy.

고열치료와 관련된 열 자극은 혈액 순환을 개선시켜 종양에 산소공급을 향상시킵니다. 이것은 방사선치료의 효능을 높이는데 중요합니다. 전리 방사선은 주로 암세포의 DNA를 공격하는 산소 라디칼의 생성을 통해 암 조직을 파괴합니다. 산소가 부족한 암세포는 일반적인 세포보다 전리방사선에 대한 내성이 3배가 강합니다. 따라서, 인간 종양의 저산소증과 방사선 치료실패는 직접적인 관계가 있습니다. 반대로 암 세포의 산소 함량이 높을수록 방사선 치료 효과는 더욱 높아집니다.

고열은 암세포의 DNA를 공격하는 산소라디칼의 생성 외에도 세포핵에 있는 단백질의 축적을 일으킵니다. 이것은 전리방사선에 의해 손상된 암세포 DNA의 회복을 방지합니다. 이온화 방사선의 추가적인 강화는 세포 주기의 위상에 기초합니다. 종양세포는 합성 단계동안 전리 방사선에 내성을 지니지만 이 단계에서 고열에 의해 파괴적인 영향을 받기 쉽습니다. 전리방사선에 내성이 있는 저산소종양세포는 고열에 영향을 받기 쉽습니다.

반면에 혈액 순환이 양호한 종양조직은 열에 반응하지 않지만 건리방사선에 민감합니다. 이러한 상호 보완적인 상호작용은 고열과 방사선요법(열방사선요법)을 결합하는 강력한 이유입니다. 임상(인체)연구에 따르면 고열 치료법을 사용하면 방사선요법의 효과를 1.2~5배로 증기할 수 있습니다. 이것은고열 치료가 방사선요법의 가장 효과적인 강화제 중 하나임을 의미합니다.

# Results of major studies 고주파온열암치료의 주요 연구 결과

Over the last 15 years, 34 clinical studies (17 phase I or II, 17 phase III) have been published regarding the effects of hyperthermia combined with radiation therapy and/or chemotherapy. The following studies are the most important studies from leading European and North American research centers.

지난 15년 동안 34개의 임상연구(임상 I / II 상 17개, III 상 17개)가방사선 치료 및 화학요법과 결합된 고열의 영향에 관해 발표되었습니다. 다음 연구는 유럽과 북미의 연구센터에서 가장 중요한 연구입니다.

# Superficial tumors 표재성종양

In 1996, Cancer, the international journal of the American Cancer Society, reported a clinical study of 23 patients with head and neck tumors, breast carcinomas, and malignant melanomas, which was conducted by Mayer and Hallinan at Johns Hopkins Hospital (USA). The results showed complete remission in 89% of patients and demonstrated that 74% of patients were free of local recurrence after two years. All patients were treated with hyperthermia and brachytherapy. The authors concluded that "outpatient treatment of human neoplasia with interstitial thermoradiotherapy can be performed practically, and is safe and effective" (refer to 77/11, pp. 2363-2370).

1996년 미국 암학회의 국제저널인 암(Cancer)은 존스 홉킨스 병원의 메이어와 할리 넌이 수행한 두경부 종양, 유방암 및 악성 흑색종 환자 23명의 임상연구를 발표했습니다. 그 결과 89%의 환자에서 완전 관해가 확인되었으며 2년후에 74%의 환자가 국소 재발이 없는 것으로 나타났습니다. 모든 환자는 고열치료를 병행하여 받았습니다. 저자들은 "열방사선 요법을 이용한 인간 종양의외래 치료는 실질적으로 수행 될수 있으며 안전하고 효과적이다"라고 결론 지었습니다. (77/11,2363-2370 페이지 참조)

# Breast carcinoma 유방암

The results of a multi-centric clinical Phase III study that included 306 patients with superficial localized breast carcinoma were published in 1996 by Vernon, Hand, Field, et.al (London, Great Britain) in the International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, The results showed that the rate of complete remission increased from 41% to 59%, and the recurrence-free survival rate from 30% to 50%, when comparing the combined hyperthermia and radiation therapy treatment with radiation therapy alone (refer to vol. 35, no. 4, pp. 731-744). 표면적으로 국부적인 유방 암을 앓고 있는 306명의 환자들을 대상으로 한 연구 결과는 1996년에 발간된 국제 방사선학 저널, 생물학, 물리학, 물리학, 물리학, 물리학등을 통해 1996년에 발간되었다. 고열과 방사선 요법 치료를 방사선 요법 단독 요법과 비교했을 때 완전 관해율은 41%에서 59%로 증가했고 무재발생존율은 30%에서 50%로 증가했다 (35권참조, 4권, 731-744페이지).

# Glioblastoma 신경모세포종

The results of a clinical Phase III study (performed by Sneed, Stauffer, McDermott, et.al. at the University of California, San Francisco, USA) on 112 patients with glioblastoma multiforme was published in 1998 in the International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. The study showed a doubling of the 2-year survival rate when combining hyperthermia and brachytherapy compared with brachytherapy alone (refer to vol. 40, no. 2, pp. 287-295).

Glioblastoma multiforme를 가진 112 명의 환자에 대한 임상 III 상 연구 (캘리포니아, 샌프란시스코, 캘리포니아 대학의 Sneed, Stauffer, McDermott,

et.al.에 의해 수행됨)의 결과는 1998 년 International Journal of Radiation Oncology, 생물학, 물리학. 이 연구는 고열 치료와 근접 치료를 병행 치료법과 비교했을 때 2 년 생존율이 두 배가된다는 것을 보여 주었다 (40 권 2호, 287-295 쪽참조).

# Soft tissue sarcoma 연조직 육종

Promising results of a randomised Phase III multicentre study dealing with high-risk soft-tissue sarcoma (Management: Rolf Issels, University Hospital Großhadern, for the "European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG)" and for the "European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)") and including 341 patients were already presented at the ASCO meeting 2007, The patients were treated before and after surgery with chemotherapy alone or with addition of regional hyperthermia, both followed by radiotherapy. The results were published online in Lancet Oncology in April 2010. The results are clear and significant: The overall response after induction therapy was more than twice as high in the combined treatment group (plus hyperthermia) compared with the only chemotherapy treated group (28,8% versus 12,7%). The median duration of disease-free survival was prolonged for 14 months in the hyperthermia treated group compared to the control group (32 versus 18 months). Patients with signs of early disease progression and who received a consequent neo-adjuvant combination therapy with hyperthermia showed significant advantages in overall survival.

고위험 연조직 육종을 다루는 무작위 임상 III 단계 다기관 연구의 유망한 결과 (관리: Rolf Issels, University of the University Hospital Großhadem, "유럽 연조직 조직 및 암 육종 그룹 (EORTC-STBSG) "유럽 고온 종양학 학회 (ESHO)")와 341 명의 환자를 포함하여 2007 년 ASCO 회의에서 이미 발표되었습니다. 화학 요법 단독 또는 고열 치료와 병행하여 수술 전후에 치료를 받았습니다. 이 결과는 2010 년 4월에 Lancet Oncology에 온라인으로 게시되었습니다. 결과는 명확하고 중요합니다. 유도 요법 후의 전체 반응은 단독 치료군 (28명, 대조군)과 비교하여 복합 치료군 (고열 요법)에서 2배 이상 높았습니다용 %대 12,7%). 무증상 생존 기간의 중앙값은 고열 치료군에서 14개월 동안 대조군에 비해 연장되었다 (32개월대 18개월). 조기 질병 진행 징후가 있고 고열로 인한신 보조제 병용 요법을받은 환자는 전체 생존율에서 상당한 이점을 보였다.

# Cervical carcinoma 자궁경부암

Martine Franckena from the Erasmus Medical Center at the University of Rotterdam published a study, which appeared in Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;(4), in which patients with cervical carcinoma who were treated with or without hyperthermia were observed over a period of twelve years. The study showed that only 20% of those who had received radiation therapy alone survived; however, 37% of the women who received hyperthermia combined with radiation therapy were still alive. This highly significant result showed for the first time that the advantage of hyperthermia was not limited to a short period of time, but rather had long-term effectiveness.

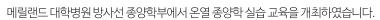
로테르담 대학교 (University of Rotterdam) Erasmus Medical Center의 Martine Franckena는 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008년 3월 15일 (4), 고열 치료받은 자궁 경부암 환자를 12년간 관찰했다. 연구에 따르면 방사선 치료만 받은 사람의 20%만이 생존했다. 그러나 고열 치료와 방사선치료를 병행하여 받은 여성은 37% 생존했다. 이 매우 중요한 결과는 고열 치료의 이점이 단기간에 국한되지 않고 오히려 장기적인 효과가 있음을 보여주었습니다.

\*당사홈페이지 www.ivylab.net -> "Hyperthermia-논문자료실" 참조

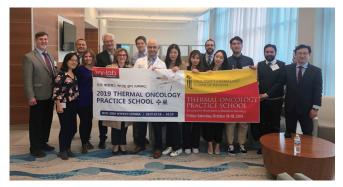
# **Thermal Oncology Practice School 2019**

# Presented by Department of Radiation Oncology, University of Maryland Medical Center 2019.10.18-19 in Baltimore, USA

메릴랜드 대학병원



발표자	주제	Background
Dr. Zeljko Vujaskovic, MD, PhD	"How to establish a thermal oncology program"	Professor of Radiation Oncology Director of the Division of Translational Radiation Sciences, University of Maryland School of Medicine Dr. Vujaskovic is a 2016 Society of Thermal Medicine's J. Eugene Robinson Award recipient. As Director of the Maryland Proton Alliance, one of his many research initia- tives explores synergies between proton beam therapy and hyperthermia. Dr. Vujaskovic lectures around the world on the topic of thermal oncology.
Dr. Dario Rodrigues, PhD	"Physics, planning, and execution of RF deep thermal therapy"	Assistant Professor of Radiation Oncology University of Maryland School of Medicine Dr. Rodrigues is one of the few Thermal Oncology physicists in the U.S. He specializes in focused heat generated by radio waves (hyperthermia) which is a potent enhancer of chemo- and radiotherapy. Dr. Rodrigues is also the Councilor of Engineering/Physics of the Society for Thermal Medicine.
Dr. Paul Stauffer, MSEE, CEE	"Physics, planning, and execution of MW superficial thermal therapy"	Professor Thomas Jefferson University, Philadelphia PA
Dr. Mariana Guerrero, PhD	"Physics, planning, and execution of MW interstitial thermal therapy"	Clinical Associate Professor University of Maryland School of Medicine
Dr. Jason Molitoris, MD, PhD	"Practice guidelines for deep thermal therapy"	Assistant Professor of Radiation Oncology University of Maryland School of Medicine
Dr. James Snider, MD	"Practice guidelines for superficial thermal therapy"	Assistant Professor of Radiation Oncology University of Maryland School of Medicine
Dr. John Hayes, MD	"Practice guidelines for interstitial thermal therapy"	Associate Professor Gamma West, Salt Lake City UT







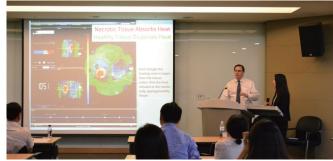


# 국내외 세미나 · 전시회 보고

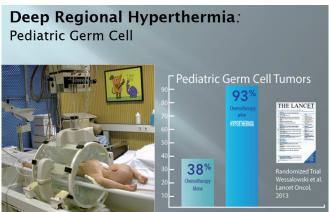








토마스 제퍼슨 대학교 방사선 종양학부의 Dr. Mark Hurwitz 교수님 강의

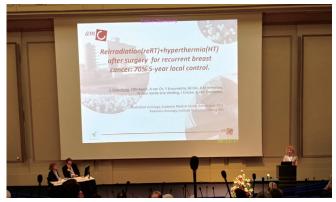


제 7회 아시아 온열의학회 ACHO (Asian Congress of Hyperthermia Oncology)가 2018년 5월23~25일까지 서울 성모병원에서 개최되었습니다. 국내 비롯 미국, 중국, 독일, 일본 등 전 세계의 온열의학 전문가들이 모여 온열치료의 증례보고와 온열의학분야의 최신 정보를 교환했습니다. 미국 필라델피아 소재 토마스 제퍼슨 대학의 Mark Hurwitz 교수님은 The Evolving Role of Hyperthermia in Leading Edge Oncologic Care(암 치료에 있어 온열치료의 역할) 제하의 발표로 학회의 서막을 열었습니다.

고온온열치료가 방사선/항암 치료를 포함한 다른 암치료를 더욱 효과적일 수 있게 해주고, 두경부·유방·직장·전립선암·흑색종 등에 고온온열치료를 병행하여 치료 시 반응률이 향상되는 등의 객관적 임상 결과 데이터를 근거로 고온온열치료의 효과 및 유망성에 대해 설명하였습니다. 또한 심부종양 치료를 위한 BSD-2000과 표재성·Interstitial 종양 치료를 위한 BSD-500이 고온온열치료의 '표준'적 사용을 할 수 있게 해주는 효과적인 히팅 장비임을 명시하였습니다.

# 국내외 세미나 · 전시회 보고

# 2018유럽 ESHO(European Society of Hyperthermic Oncology) 참가









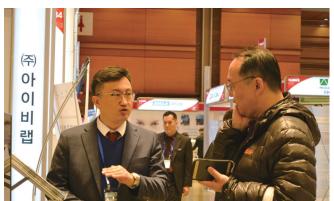




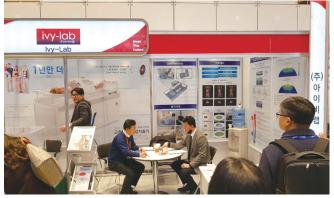
2018 KIMES (국제 의료기기 & 병원설비 전시회) 참가



2019 KIMES (국제의료기기 & 병원설비전시회) 참가







# BSD-2000 도입 병원

# 소람한방병원 (2019.6~11.) -----

서울 강남구에 위치한 한·양방 통합 면역암치료를 시행하는 소람한방병원은 2019년 6월 신관을 오픈하면서 암 환자분들에게 적극적인 암치료를 제공하고자 BSD-2000 1호기를 도입한 데 이어 9월 본관을 리뉴얼해 여성면역센터를 오픈하면서 BSD-2000 2호기를 추가 도입하였고, 11월까지 총 3대의 BSD-2000을 도입하였습니다.

병원은 고주파온열치료에 대한 환자 접근성을 높이고자 6월에 처음으로 BSD-2000을 도입 후 약 3개월 가량 환자들의 치료효과에 대한 긍정적인 반응과 더불어 지속적인 예약 대기 현상으로 환자들의 편의성 증대를 위해 추가로 2.3호기를 도입했습니다.

조선일보가 선정한 2019 국가 브랜드대상 한·양방 통합 면역암치료 부문에 2년 연속 수상한 소람한방병 원은 암으로 투병 중인 환자들의 만족도를 높이기 위해 대학병원 규모 이상의 고주파온열암치료 장비 수를 보유하고 있으며, 6월 오픈한 신관과 9월 리뉴얼한 본관을 합쳐 226병상의 규모를 가지고 있습니다. 소람한방병원은 "암치료에 대한 새로운 패러다임 공간의 병원으로 거듭나기 위해 암환자들을 위한 전문 치료장비들을 구비하는 등의 지원과 노력을 앞으로도 아끼지 않을 것이며, 환자들의 만족도를 올리기 위한 더 나은 양질의 의료서비스를 제공하겠다"고 밝혔습니다.





# 둔산 엔젤 요양병원 (2019.5.) ·-----

대전 서구 둔산동에 신설된 둔산엔젤요양병원은 여성을 위한 전문 암요양병원으로 정하민 양방원장과 류양렬 한방원장이 공동 원장을 맡아 양한방을 두루 접목하면서 면역프로그램과 한면역치료, 항암부작용관리, 항암식이 등 통합 면역암센터로서의 역할을 위해 현대적인 시설과 진료 서비스를 진행합니다.

암 환우들에게 양질의 암치료 서비스를 제공하고자 충청·대전권역에서는 최초로 FDA 승인 고주파 온열암 치료기 BSD-2000을 도입하였습니다. 고주파를 활용해 선택적으로 종양조직에 열에너지를 가하여 정상세포의 손상 없이 정상세포에 비해 열에 약한 암세포를 괴사 시키는 치료법으로써 미국 SEER 암센터에 따르면 온열치료 병행 시 1년 생존률이 크게 높아질 수 있다고 알려져 있습니다. 둔산엔젤요양병원은 금번 BSD-2000의 도입을 통해 이 고주파온열암치료에 집중한다는 방침입니다.

BSD-2000은 온도센서를 통해 실시간으로 종양부위의 온도를 확인할 수 있고, 환자의 특성에 맞게 주파수 범위와 파워 양을 조절하여 치료할 수 있다는 점이 특징이입니다. 특히 BSD-2000 도입은 충청·대전 권 내 암요양병원으로는 최초도입이기에 향후 해당지역 내 고주파온열암치료의 우수 사례를 남기기 위한 중요한 역할을 하게 될 것으로 기대됩니다.

둔산엔젤 요양병원은 "대전 여성암요양병원으로서의 역할에 충실할 수 있도록 지역 내 누구보다 앞서 최첨단 장비와 치료법의 도입은 당연하고 이를 통해 보다 많은 암 환우분들에게 도움이 될 수 있는 요양병원이 되도록 노력해 나가겠다"고 전했습니다.





# 창원 요양병원 (2019.5.) -----

경남 창원시 미산합포구에 위치하여 배산임수의 수려한 자연환경을 자랑하는 창원 요양병원은 암센터, 재활센터, 인공신장센터, 인지재활센터, 한방과 등 전문의들의 효율적인 협진체제를 주축으로 다양한 특화 치료와 다제학적 통합진료(환자 맞춤형 치료)를 시행하고 있으며 2019년 초 개설한 암센터에 최신 암치료 장비를 도입하면서 경남권에서 처음으로 고주파 온열암 치료기 BSD-2000을 도입하였습니다. BSD-2000을 통한 고주파 온열암 치료는 75-120Mhz의 고주파 에너지를 이용하여 신체 내부 깊은 부위의 종양 세포에 온열을 전달합니다. 다양한 안테나와 Power를 사용하여 환자에게 에너지를 전달하는 이 시스템은 다수의 전원으로부터의 주파수, 위상 및 진폭의 조정을 이용하여 종양 부위를 타겟으로 하여 적합한 온열을 제공합니다. 따라서 에너지는 종양부위에 고주파 에너지를 이용하여 집중되며, 이것은 총양 부위에 전달된 열을 효과적으로 조정할 수 있습니다. 고주파 온열암치료는 환자의 항암치료, 방사선치료와 더불어 고주파온열암치료 등 면역치료를 병행했을 때 종양 억제 효과가 증가합니다. 창원요양병원의 지역 의료계 내 긍정적인 활약을 기대합니다.





# 202017 New Model 李1102177!!



# 유방암전용 고주파온열 암 치 료 기

**Radiative** 

곧 여러분을 찾아갑니다!

Deep Hyperthermia의 새로운 표준



VY-IOO (주)아이비랩

Best Medical Partner for your Cancer Clinic.

Tel 032.270.6738 Mobile 010. 3977. 5953

032, 270, 6739 **E-mail** info@ivylab.net

www.ivylab.net